



TITLE:

出血性ショック時の循環血液量ならびに循環時間の変動について, とくに高血圧及び心筋梗塞犬における実験的研究

AUTHOR(S):

沢田, 蘇応三

---

CITATION:

沢田, 蘇応三. 出血性ショック時の循環血液量ならびに循環時間の変動について, とくに高血圧及び心筋梗塞犬における実験的研究. 日本外科宝函 1957, 26(1): 143-176

ISSUE DATE:

1957-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206332>

RIGHT:

# 出血性ショック時の循環血液量ならびに循環時間の変動について、とくに高血圧及び心筋梗塞犬における実験的研究

大阪市立大学医学部外科学教室（指導：白羽弥右衛門教授）

沢 田 蘇 応 三

〔原稿受付 昭和31年9月25日〕

## ON CHANGES OF BLOOD VOLUME AND CIRCULATION TIME IN HEMORRHAGIC SHOCK, WITH SPECIAL REFERENCE TO AN EXPERIMENTAL STUDY ON DOGS WITH HYPERTENSION OR MYCARDIAL INFARCTION.

by

SOZO SAWADA

Department of Surgery, Osaka City University Medical School.

(Director: Prof. YAEMON SHIRAHARA, M. D.)

The author has been very much interested in the growing problem of operability in the aged individual with either hypertension or damaged myocardium. In the present report, evaluation was made whether measurement of the blood volume and circulation time in experimentally shocked dogs would be the criteria for a better grading of shock. A further attempt was to test the ability of dogs previously prepared with hypertension or myocardial infarction, to withstand graded hemorrhage with shock and subsequent resuscitation. The results obtained are as follows:

1) On twelve healthy mongrel dogs subjected to standardized hemorrhagic shock, the blood volume was determined by the direct method using red blood cells labelled with radiophosphorus and the circulation time, by the oximeter-Eavns blue method.

2) A group of dogs was subjected to various procedures described by Goldblatt, Page or Victor, in order to establish experimental hypertension, followed by a provocative hemorrhagic shock.

3) Six of twenty dogs having undergone coronary artery ligation survived permanently, and were utilized in the same study after an interval of 40 days.

4) The data obtained in 12 normal dogs before shock are on an average as follows: blood volume 91.2cc/kg, lung circulation time 11 seconds, and peripheral circulation time 8.2 seconds.

The circulating blood volume of the dogs with experimental myocardial infarction is slightly larger and the circulation time, especially the peripheral one of the dogs with experimental hypertension is a little longer than the control.

5) A considerable increase is observed in the circulation time of the control dogs in both moderate and drastic shock. Especially the peripheral circulation time takes about three and four times longer than the control respectively, and these

differences are statistically significant. But an increase in lung circulation time is slight, which prolongs 1.17 to 1.39 times the control respectively.

The blood volume of the untreated dogs is, in drastic shock, reduced to 60.3% on an average.

6) After the establishment of standardized hemorrhagic shock, intra-arterial blood transfusion was performed as a method of resuscitation, resulting in surviving rates as follows: 41.7% in the untreated, 22.2% in the hypertensive, and 50% in the heart damaged.

7) Generally speaking, the survival rates of the experimental animals are more favorable,

a) when the blood volume determined is large both before and after shock, and the ratio of the latter to the former is large.

b) when the circulation time measured is short both before and after shock, and the ratio of the latter to the former is small.

c) when the ratio of the transfused blood volume, required to obtain blood pressure 100mm Hg, to the total bled volume is small.

8) In these experiments, it was noticed that the dogs with myocardial infarction tolerated no less than the control to experimentally induced hemorrhagic hypotension and subsequent resuscitation.

No correlation was demonstrated between the size of myocardial infarction and the tolerability against shock procedures.

9) A large amount of blood transfusion with a rapid rate, such as 100 cc/min., and a large volume was employed for recovery from shock in these experimental animals without untowards effects except a single fatal case.

The ratio of the blood volume first transfused to the total bled volume averaged in each group is 72 to 75 per cent.

## 内 容 目 次

### 第1章 緒 言

### 第2章 文献的考察

1. 循環血液量について
2. 循環時間について

### 第3章 実験方法

1. 実験動物
2. 循環時間の測定
3. 循環血液量の測定
4. 出血性ショックの起し方
5. 実験的高血圧犬の作り方
6. 実験的心筋梗塞犬の作り方
7. 本実験の実施要領

### 第4章 実験成績

#### A. 予備実験

1. 正常時における count per minute-time

### 曲線

2. ショック時における count per minute-time 曲線
3. count per minute の加法性
4. 循環時間の日較差

### B. 本 実 験

1. 正常犬の場合
2. 高血圧犬の場合
3. 心筋梗塞犬の場合

### 第5章 考 案

1. ショック時における循環血液量測定の可能性について
2. 心筋梗塞犬のショック耐容力ならびに冠不全手術との関連性
3. 生物学におけるデータの複雑性

4. ショック時における循環時間、循環血液量の変動と予後との相関
5. 輸血の量、速度および経路の問題

## 第6章 総括ならびに結論

謝 辞  
文 献

## 第1章 緒 言

最近の麻酔技術ならびに化学療法における長足の進歩にともなつて、我々外科医が手術的侵襲を加える領域は次第に拡張されてきた。しかも近時の大規模手術においては、出血量を上廻る大量の輸血、輸液を施行することが一般の常識とされている。

さて、個々の出血にさいして、それに相応した充分量の輸血、輸液が行われなければ、循環血液量が低減し、心肺機能、脳神経系、肝腎その他重要臓器に障害を与え、その程度が大きくなれば、ついには乏血性ショックに陥いることになる。逆に、輸血、輸液の注入量あるいは注入速度が大き過ぎた場合には、急性心停止、肺水腫等を主とする循環負荷過大をきたし、ついには心循環系の機能不全にまでいたる危険がある。さらに一方、頭部外傷や、cardiac tamponade、心筋不全、毒血症等にさいして、循環血液量が正常値を維持するにもかかわらず、ショック類似の循環不全症状を呈することが報告されている。

そこで、まず輸血、輸液が必要であるか、否かを鑑別するとともに、注入量について過不足がないようにしなければならないわけである。

個々の輸血、輸液にさいして問題となる点をあげると、

1. 何を、
2. どの位の量を、
3. どんな経路で、
4. どの位の速度で、

授与するか、ということに要約される。

すなわち、輸血、輸液の適正管理の必要ということである。これらの問題において、重要な決定因子となるものは、まず循環血液量の測定でなければならない。

これまで循環血液量を測定するには、種々の方法が用いられてきたが、その歴史的考察はのちに記すところである。そのうち現在もつとも広く用いられる方法としては、まず Gregersen らにしたがつて、Evans blue を注入し、10分後に採血、これから血漿を分離し、色素注入前の血漿を対照として比色を行い、色素の血漿に対する稀釈度を直接測定することによって、

血漿量を求め、ついで別に測定したヘマトクリット値から換算して、循環血液量を求める方法がある。また Hevesy, Zerahn の方法にしたがつて、 $P^{32}$  負荷赤血球を *in vitro* で作成し、これを被験体に注入して、一定時間後に採血し、注入に用いた血液および採血標本の放射能の強さをしらべ、両者の比から循環血液量を測定する方法がある。

ところが循環血液量を測定するために、 $P^{32}$  を用いるにせよ、Evans blue を用いるにせよ、いずれにしても、測定の実施にあたっては、少くとも30分以上の時間が必要である。しかも大手術にさいしては、刻々と変化する患者の一般状態に対し、適当な処置が速かに加えられなければならない。それゆえ時として、循環血液量を求めた時には、すでに患者の状態がことあらたまつていて、えられた成績がもはや役にたつていないような場合すらありうる。かように測定にかなりの時間を必要とすることが、循環血液量を日常測定しているものの常に遺憾に思う点である。そこでもつとすみやかに求めえられる、何か他の客観的な指標がないであろうか。

ここで考えられるのは、循環時間であるが、Nylin らにしたがえば、そのショック時の変化は循環血液量の変化よりも重大な意義があるとのことである。これについてはまた別に、病態生理や血行力学的見地、あるいは臨床の各方面からいろいろと研究されており興味ある業績が多く発表されている。

私は犬を実験動物として用い、これについて Wiggers & Werle のいう標準出血性ショックを起させ、そのさいにおける循環血液量の変動を、Reid, Wasserman, Mukherjee らにしたがつて、 $P^{32}$  を用いて、全血放射能測定による直接法で測定した。この方法は手技が比較的簡単であり、ヘマトクリットを測定する必要がなく、誤差の介入が少いなどの利点をもっている。また同時に、oximeter, Evans blue を用いて循環時間を測定した。本法は他の循環時間測定法にくらべて操作が簡単で迅速に行うことができるほか、データーには直接性があり、より客観的である。これらによつて正常犬での実験を行うとともに、これと対照に循環系に負担を与えた場合として、実験的に作成した高血圧犬、心筋梗塞犬についても同様の実験を行

い、循環血液量、循環時間の変化を追究し、さらに出血性ショックに対する耐性を比較検討してみた。

その結果まず、ショック前の平均値においては、正常犬と比較して、心筋梗塞犬の循環血液量が増加しており、高血圧犬の循環時間が遅延していることを見出した。

つぎに高血圧犬ではショックおよび輸血の操作による高率の死亡をみた。しかし心筋梗塞犬はそれらに対する耐容力において、正常犬とくらべて遜色が認められなかった。

さらにショックによる循環血液量および循環時間の変動と、出血性ショックに耐する生存率との間には、一定の相関関係が成立することを見出した。これらは輸血、輸液の適正管理の問題からみて、きわめて有意義と考えられる。

統計によれば、昭和25年における我邦の60才以上の老人の数は641万人であつて、総人口の7.7%に相当するとのことであり、しかもこの数字は総人口に対して相対的に増加する傾向にあるので、昭和45年にはその数は1,000万人を突破するであろうと推定される。ここに、我邦においても、老人医学が世人の関心を集めてきた所以がある。ことに現在、老人に対する手術の適用範囲が次第に拡張されつつあり、ひいては死亡率が高く、循環系に大きい負担を与える高血圧症と心筋梗塞症とを研究することは、甚だ興味が深い。

## 第2章 文献的考察

### 1. 循環血液量の測定について

19世紀にはすでに、瀉血あるいは一酸化炭素の吸入によつて、人間について測定が行われ、循環血液量は体重の約13分の1に相当することが知られていた。ところが今世紀に入ると、生理食塩水、アンチトキシン、アラビヤゴムあるいはヘモグロビンを注入して測定する方法が発表されたが、つづいて、Meck & Gasser および Keith, Rowntree & Geraghty らによつて、色素 vital red を用いる方法がはじめられるようになった。第1次大戦後、Dale はこの vital red を用いる方法で外傷性ショックの研究を行つたが、彼によると、ショックの成立には、相当量の血液が循環系外に脱落し、とくに腹部内臓の毛細血管系に多く聚るのであると述べている。同じころ Keith や Robertson & Bock が戦傷兵士の循環血液量を vital red を用いて測定しているが、ショックに陥いつたものの値は正常者のそれにくらべて、約30ないし50%を減少して

いることを報告した。1920年 Dawson は vital red について詳細な研究を行い、この色素は血管外に溢することは割合に少いが、血球への吸着がかなり著しいことを認めた。

その後この色素法を批判するものが相ついであらわれた。すなわちショック時には血流速度が著しく低下するので、静脈血を採取、標本とすれば、正確な測定値をえがきたいとされた。またショック時には、色素の血管外漏出が増加する故に、循環血液量の測定値が一般に大きくなることも指摘されている。1935年 Gregersen らは Dowson, Evans & Whipple らの推奨により、T-1824 を用いて循環血液量の測定をはじめた。この方法についても、誤差の介入を少くして測定値を正確ならしめる努力、すなわち測定器具としての colorimeter の工夫改良、その組合せや標本の採取時間、溶血現象に対する補正、さらに外挿法の導入などの試みが行われた。とくにこの方面における Gregersen の功績は大きく、彼は色素注入10分後に採血した標本による測定値はショックに際しても正常時と同様に、充分に臨床的に応用しうるとし、その推定誤差の範囲は3%以下であると報告している。

他方、放射性同位元素が循環血液量測定に用いられるようになった。Hahn は1939年まず  $Fe^{59}$  を家兎に注入し、その循環血流中に  $Fe^{59}$  を含む赤血球の出現するのをまつた上で、その一定量を別の犬に注入して、その犬の血液内での稀釈の度合いを測り、これから犬の全血球容積を求めた。その後この方法の一部を修正して、動物および人体について、全血球容積や循環血液量をしらべた業績は数多くあるけれども、in vivo で赤血球を標識する Hahn の方法に対して、より簡単に in vitro にこれを行う方法が数年後に提唱された。すなわち Hevesy & Zerahn らの  $P^{32}$  による方法と Gray らの  $Cr^{51}$  による方法とがそれである。さらに Hevesy & Zerahn は  $P^{32}$  を用いて in vitro で家兎の赤血球を標識する方法を発表したが、1949年に Hevesy らは採血標本を  $P^{32}$  を含む生理食塩水とともに試験管内でよく混合し、37°C で1~2時間保てばこの赤血球が  $P^{32}$  によつて標識されることを知つた。さらにこれを生理食塩水で数回洗滌したのち、被験体に移植すると、 $P^{32}$  負荷赤血球は結合している  $P^{32}$  を1時間以内に離すことがないので、被験体の赤血球量を知ることができる。この方法は人体に応用され、Kelly, Reid, Reeve, Schwaiger らによつて追試検討されている。Nachmann および Korth らは、Ev-

ans blue と  $P^{32}$  負荷赤血球とを同時に注入し、前者により血漿量を、後者によって血球量を測定し、これを加算して循環血液量を求め、ヘマトクリット値による換算を行わない方法として発表した。現在のところこの方法がもつとも進歩した方法であると、一般に考えられている。

方法論での進歩とともに、循環血液量測定の臨床的意義が次第にひろく認識され、とくに第二次世界大戦勃発前後の頃から、ショックの研究がめざましく発達し、その概念の発展とともに、幾多の研究業績が集積されるようになった。かくてショックの症状と循環血液量低下との間には、ある相関関係の成立することが、実験的にも臨床的にも認められるようになり、ショック発生の leading factor としての循環血液量低下の意義が強調された。1948年アメリカの shock subcommittee では、ショックを血管床容積と循環血液量とが次第に相懸隔する状態として定義している。

この頃ようやく一般外科臨床においても、循環血液量の測定が行われるようになった。そして、これまでの通常臨床検査法、すなわち単位体積の血液について赤血球数、ヘモグロビン含有量、血漿蛋白量、血漿電解質量あるいはヘマトクリット値等を測定するのみでは、手術中または術後におけるショックを予知しえないとされ、手術の前後において定例的に循環血液量を測定すべきことが主張された。

最近 Beling らは連続 100例の外科大手術の症例について、循環血液量を実測し、手術時の risk を分析して、標準循環血液量を  $85\text{cc/kg}$  と定め、その 20% 以上不足する場合は、これを poor risk とし術前必ず輸血を行うべきことを提唱した。また適正輸血を施行することにより、手術の危険性ひいては死亡率や合併症の併発率などを低下させ、手術可能な領域を拡大せしめたことを報告しているのははなはだ興味深い。ところが1956年 Parson は輸血に関する評論のなかで昔は輸血量が少くて死ぬ者が多かったが、この数年間には逆に輸血量が多すぎて殺されるものが多くなつて来たとして述べて、至適輸血量ならびに循環血液量を決定するには、それぞれ栄養のおとろえた患者の体重を基礎とすべきではなく、相当する健康人の体重を標準にして算定すべきことを強調し、一般の注目をあびている。

## 2. 循環時間の測定について

循環時間測定の歴史は Volkmann (1850) の he-

modromometer [にはじまる。これは Vierordt の hemotachometer, Ludwig の Stromuhr, Cybulski の photohemotachometer, つづいて Rein の Thermostrumuhr へと発展していった。これらはいずれも観血的に測定する装置であつて、臨床的には容易に応用できない憾みがある。

Hering (1853) は馬の一侧頸静脈から Potassium ferrocyanide を注入し、反対側の頸静脈から採血して Prussian blue reaction をしらべ、その到着時間を求めた。その後異種動物血球, fluorescein, methemoglobin, brilliant vital red, Congo red, methylene blue, 5ないし 7%の  $\text{CO}_2$ , さらに bismuth oil や radiopaque iodine 溶液,  $\text{CaCl}_2$  や  $\text{BaBr}_2$ , 濃厚食塩水, decholine, histamine, ether, saccharine calcium cyanide, sodium cyanide, acetylcholine sulfamine, 高張葡萄糖溶液, さらに isotopes など種々雑多な物質が採用された。すなわちこれらの物質を循環系内に注入し、一定部位から採血してその物質を検出するか、または被験体の感覚やその物質に対する反応に基いて循環時間を測定する方法が、あとをついで報告されている。これらの方法にはそれぞれ一長一短があり、まず短時間の間隔で頻回に採血するのは実際上不便である。また注入物質に対する被験体の感覚、反応を指標とする方法では反応時間の個人差が介入するので直接的ではない。欧米では最近までひろく sodium cyanide が用いられており、この toxic dosis, 排泄経路、作用機序ならびに副作用、とくに心臓への影響に関しては、かなり深く研究されている。すなわちその反応が純粋で客観的に認められること、手技が比較的簡単で日常の実施に便利であること、さらにそれまでもつともひろく用いられていた histamine 皮膚紅斑反応は有色人には用いられない欠点があるが、本法の場合にはそのような制限がない等よりして、Loeverhart, Robb & Weiss らにより奨用された。

Blumgart は循環時間測定に用いられる標識物質の具備すべき性質として、i) 毒性がないこと、ii) それ自身としては循環速度に影響を与えないこと、iii) 血中よりの消失が速いこと、iv) その物質に対する被験体の反応時間が短いことおよび v) 健康人や患者について普く適用しうることなどの 5つを挙げている。

循環時間測定における isotopes の利用は Blumgart (1927) によつてはじめられたが、それは radium C を用いるもので、測定手技がかなり面倒なもの



であつた。しかし Friedell らが  $P^{32}$  を使用し, Hubbard らが  $Na^{24}Cl$  を利用するにおよんで大いに簡便化された。Hubbard 一門は  $Na^{24}Cl$  の利点として、これが血液および組織の正常成分であり、注入によつて特別の反応を起さないこと、半減期が 14.8 時間というきわめて短いものであるから、被験体に対する害が少く身体のいずれの組織においても選択的吸収をうけないこと、さらに  $\gamma$  線を放射するので外部から皮膚を透して測定することが可能であること等を列挙している。この  $Na^{24}Cl$  は Hubbard, Quimby & Smith, Wright らによつて、ひろく臨床方面に用いられた。すなわち循環時間におよぼす姿勢、運動、妊娠等の影響や手術後における患者四肢の血流速度の変化等について、興味深い種々の業績がみられる。

Nylin は脊髄麻酔ショックのさいの循環速度を  $P^{32}$  を用いて研究し、これが著しく遅延していることを見出した。しかも同時に循環血液量を測定したところ、ほぼ正常値をえたことから、ショック状態においては循環時間の変化の方が、血液量の変化より重要な意味をもつようであると発表した。この問題に関しては本学の田中氏らにより、実験的にもまた臨床方面からも詳しく検討されているが、脊髄麻酔ショックが 1 次性ショックと 2 次性ショックの両面の性質を具備している点から考えると、その発生機転の説明は、なお今後に残されたきわめて興味深い問題であると思われる。

Ebert らおよび Nicholson らは Evans blue を静注し、ついで連続的にその動脈血中濃度を測定して、循環時間を測定するとともに色素濃度曲線を描き、この曲線から心血管系の病変を診断しようとしている。Prinzmetal のいう radiocardiography は前記と同様のアイデアのもとに行われ、 $Na^{24}Cl$  を注入して、諸種心臓疾患の鑑別診断に利用されている。Wang らは sodium cyanide を用いて、出血によつて起る低血圧のさいの肺循環時間があまり影響をうけないことを述べた。同様のことを Mukherjee らは  $P^{32}$  負荷赤血球を用いて証明し、出血性ショックにさいしては末梢血管床において、大きく循環時間が延長するものであると報告した。以上の様な種々の観点から、循環時間測定は次第に重要視されつつあるのが現況である。

### 第3章 実験方法

#### 1. 実験動物

実験動物にはすべて犬を用いた。すなわち 8kg 以上

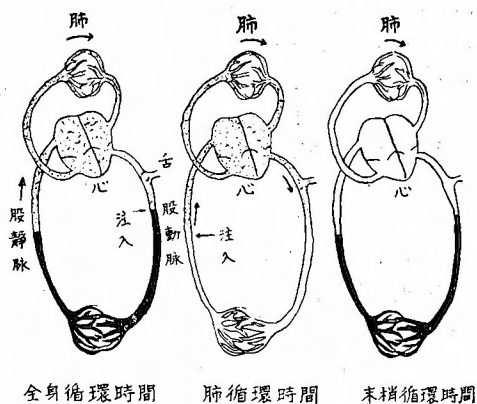
の雑種で可及的健康なもの、とくに雌雄がほぼ平等になるように選択した。

#### 2. 循環時間の測定

循環時間の測定には oximeter と Evans blue とを用いた。この方法によればその data が客観的であり、多数回くり返して連続測定を行うことができる。また循環時間を肺循環時間、全身循環時間および末梢循環時間に分けて、測定することが可能である。

実施の要領は、動物に体重毎 kg 当り 20~30mg の溶性メチルヘキサビタール(邦製オウロバンソーダー)を静注して、全身麻酔の 3 期 1 相に陥いらせる。すなわち動物は軽く眠っているが、諸反応はまだ残存しており、少し強く刺激すると目覚めるという状態におき、実験台上にのせて背位に固定する。ついで oximeter のいわゆる ear-piece を犬の舌に、唾液をガーゼで

図1. 循環時間測定の模型



拭つてから絆創膏で軽く装着する。別に鼠径下部に切開を加えて股動脈を露出する。3分の1の太さの針をつけたツベルクリン用注射器に Evans blue 溶液を吸入し、これを一気に血管内に注入する。色素注入開始と同時に、助手をして stop-watch を始動させる。そして galvanometer の針のフレが起りはじめるまでの時間を測つた。

図1に示したように、色素を動脈内に注入した場合にえた値を全身循環時間とし、静脈内に注入した場合の値をもつて肺循環時間と定める。そして両者の差を末梢循環時間と規定する。注入量としては 0.5% 溶液を用い、動脈内へは 0.6cc、静脈内へは 0.3cc をそれぞれ注入した。Oximeter は ERMA 製、B-II 型のもの

を, Evans blue としては第一化学製のものを実験に使用した。

### 3. 循環血液量の測定

循環血液量の測定には放射性同位元素  $P^{32}$  を用いた。すなわち Wasserman, Reid, Mukherjee らの推奨する, 全血放射能測定による循環血液量直接測定法である。これは手技が簡便であること, 時間的に敏速に行えること, さらにヘマトクリット値を用いないので, これから来る誤差の介入を避けることができることなどの利点がある。実際に本法を行つてみると, 先人のいうとおりよい点がいろいろあるが, それぞれの手技には多少の差があり, その測定値の大きさについても種々の論議が行われている。私の用いたのはこれらの人々の方法の一部修正法で, 以下に詳述するとおりである。

第1に注意しなければならないことは測定の実施は, 細菌学的にも放射線学的にも清潔でなければならない。とくに注入用の  $P^{32}$  に種々の夾雑物が混入すると, 同時に対照として行つた Evans blue 法による循環血液量の2倍もしくはそれ以上の測定値をうることがある。

まず被験体の肘静脈から採血するのであるが, その量は測定すべき回数によつて適当に定めた。すなわち1回のみ測定ならば12cc, 2回連続して測定しようとすれば17cc, 以下測定回数を1回増すごとに採血量を5ccずつ増すとよい。いずれも適量の10%クエン酸ソーダ溶液を加えて凝固を阻止し, 採血後直ちに遠心を行い血漿を分離し保存する。

かくて取り出した血漿量にほぼ等しい生理食塩水を加え, さらに  $P^{32}$  溶液をその場合に依つて5~10 $\mu$ c/ccの割に加え, 静かに振盪混和してから, 37°Cの孵卵器内で2時間放置する。この間10~20分おきに軽く振盪するのがよい。ついで孵卵器からこれを取り出し, 遠心沈澱を行つて上澄のみを取り除き, その量にほぼ等しい生理食塩水を加えて, ふたたび混和, 遠心を行う。この操作を反覆し,  $P^{32}$  負荷赤血球を生理食塩水で連続3回洗滌する。

かくてえた洗滌赤血球にはさきに保存しておいた血漿を加え, ここにはじめて注入用の  $P^{32}$  負荷赤血球浮游液をうることができる。

注入のさいに用いる注射器は我々の用いる普通の5cc容注射器でよい。しかしあらかじめ接合のよいものを選び,  $P^{32}$  負荷赤血球浮游液を吸入して, 1側の股静脈から注入し, 他側の股動脈から一定の時間間隔

毎に採血する。この1ccを pipette で測り, 前もつて蒸溜水1ccを加えてある金属皿上に入れて混和し, これを薄く平等に皿上にのばし, 50~60°Cの窯内で乾燥させる。

普通の採血には注射器を用いて穿刺したが, 短い間隔で頻回採血しようとするときは, あらかじめ polyethylene tube を a. profunda femoris の枝を通じて股動脈に挿入しておくがよい。

一方さきの  $P^{32}$  負荷赤血球浮游液を, とくに注入に用いたと同じ注射器の同じ指標まで吸入し, これを容量1,000ccのメスコルベン内に移し, 蒸溜水を加えて, 全量を1,000ccとする。以下にこの稀釈液を  $P^{32}$  標準稀釈液と呼ぶことに定める。

別に  $P^{32}$  を動物に注入する前に, あらかじめ採血しておきその1ccを金属皿上に注ぎ, これに  $P^{32}$  標準稀釈液1ccを加えて混和する。この操作は  $P^{32}$  の幾何学的配列を考慮して, 採血標本のそれに近づけようとするものである。これを前記と同様に平等に薄く延ばして乾燥する。これら2つの標本を Geiger-Mueller の counter を用い, 窓との距離18mmで, それぞれ10分間の count を計測し, back ground を差し引けば1分間の計数 c. p. m. (count per minute) をうる。私は神戸工業製の Geiger Mueller counter を用いて実験を行つた。

循環血液量の算定は次式による。

$$V = \frac{a \times b}{c}$$

V: 循環血液量

a:  $P^{32}$  負荷赤血球浮游液1ccの c. p. m.

b: その注入量

c: 採血標本1ccの c. p. m.

なお a は前述の  $P^{32}$  標準液1ccの c. p. m. にその稀釈倍数を乗じたものであるが, 稀釈倍数は1,000cc/5ccであるから, 200倍になるわけである。しかし分母の5ccは普通の注射器の示すところであるので, ある程度の誤差を含んでいる。けれども式の中の b すなわち注入量とは同じ注射器を用いた関係上, 両者の誤差は互に打ち消し合う結果となる。さきと同じ注射器の, 同じ指標まで吸入することを強調したのはこの理由による。

また別に  $P^{32}$  と赤血球との結合の程度を検定する目的で, つぎの操作を行つた。すなわち  $P^{32}$  負荷赤血球浮游液の残りを37°Cの孵卵器内に30分間放置し, その後遠心して上澄1ccを取り, これを前記と同様に200



倍に稀釈した上、その1ccを金属皿に入れ、さらに注入前の動物の血液1ccを加えて混和する。これについても、Geiger-counterで放射能を計測し、c.p.m.をえたが、この値が $P^{32}$ 標準稀釈液の値の3%を超える場合には、血球と $P^{32}$ との結合が不完全であつた場合として、本実験のデータには採用しなかつた。

また普通の場合、循環血液量測定のための採血標本としては $P^{32}$ 負荷血球注入10分および20分後に採血したものをを用い、両者のc.p.m.の等術平均をもつて循環血液量とした。

#### 4. 出血性ショックの起し方

最近の文献から出血性ショックの起し方として発表された方法を抜粋してみると、Wiggers & Werle, Wiggers, Ingraham & Drille, Kohlstaed & Page, Glasser & Page, Seeligman, Frank & Fine, Walcott, Pasmquallini, Sayers, Sayers & Long, Hamilton, Parkins, および Hampson 等の諸家による方法があげられる。私はそのなかで、標準出血性ショックとしてもつとも定評あるところの Wiggers & Werle の方法を選び、出血性ショックの発生条件およびその程度を一定にした。

まずオウロパンソーダを静注して、動物を全身麻酔の3期1相に陥らしめ、これを背位に固定し、その頸静脈を露出して、これにカニューレを挿入する。あらかじめ管腔内に1.7%の無水炭酸水溶液を入れたヴィ

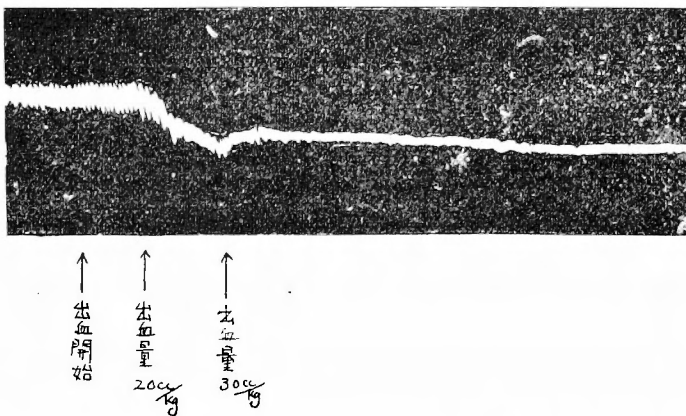
採血量の約1/10～1/20量のクエン酸ソーダ溶液を入れてある注射器で採血した。注射器の内容が血液で充滿すると、輸血針をそのままにして注射器のみを交換しつつ出血を続行する。かくて出血により動物の血圧を50mm Hg以下に90分、つづいて30mm Hg以下に45分保持する。たとえば典型的な場合の経過を説明するとつぎのようである。

すなわち血圧の変動を観測しながら、毎分100ccの出血速度で瀉血を起うのを原則とした。出血量が体重毎kgにつき20ccに到達するころになると、それまでかなり抵抗を示していた血圧は急激に下降しはじめる(図2)。さらに出血量が体重毎kgにつき30cc位に達すると、血圧は大体50mm Hg位になるのが普通である。この状態を90分間維持したいのであるが、5分ないし10分後には、血圧が徐々に上昇しはじめるので、また出血を行い、血圧を50mm Hg以下に保持する。追加出血は普通3～4回行うことが必要であつた。かくて90分間における出血量の合計を第1次出血量とし、この状態に陥いつた動物は moderate shock にあると定義する。

さらに出血を行うと、血圧は出血に対してかなり鋭敏に反応する。すなわち少量の瀉血によつて血圧が著しく下降するから、ここで血圧を30mm Hgに45分間保持させる。

その間は血圧の変動に即応して瀉血あるいは輸血を

図2. キモグラフの一例



ニール製のチューブをこれに連結して、水銀マノメーターに血圧を導き、筆尖でmean arterial pressureをkymographion上に描記せしめる。

瀉血には股動脈を露出して、輸血針でこれを穿刺し、

行い、この45分間における出血量の合計を第2次出血量として記載する。この状態をdrastic shockと呼ぶ。第2次出血量は通常総出血量の10%以下である。

動物をdrastic shockに陥らせて、各種の検査を済ませたのちは、直ちに瀉血した血液を原動物へ輸血するのであるが、この輸血は血圧や動物の一般状態、呼吸の具合、就中頸静脈の虚実の様子を参考にしながら行つた。頸静脈の怒張は右心内圧の上昇を考えさせるので、輸血の速度をゆるめなければならない。一般

にmean arterial pressureが100mm Hgに達するまでは毎分100ccの速度で送血し、その後は徐々に輸血するのを原則として出血量全体を輸血する。

以上の操作は無菌的に行い、術後は水性プロカインペニシリン60万単位を筋肉内に注射し、経過を観察した。

#### 5. 実験的高血圧犬の作り方

これには3つの方法、すなわち Goldblatt あるいは Page の実験的腎性高血圧と両側の v. adrenalis を結紮して実験的副腎性高血圧を起させる Victor 法とがある。

まず動物を適当に全麻し側臥位をとらせる。このさい側腹部に枕を挿入しておくと、以後の操作に便利である。ついで第12肋骨の延長線と後正中線との交点から、腸骨前上棘へ向う線上でおよそ4横指径の皮膚切開を加え、筋膜を切離、背筋群を圧排し、もし必要があれば、その1部をも鋭的に切離すると、Serota's membrane を破つた腎が露出して来る。それで Goldblatt 法では、腎門部において腎動脈を1横指径遊離して、Goldblatt のクレンメあるいはその類似品をかけて腎動脈を狭窄する。私は京大前川内科で使用中の銀製クレンメと同じものを用いた。

さて狭窄の程度を決めることはなかなかむずかしい。はじめの10数匹ではクレンメをしめすぎたために尿毒症をひき起し、死亡させたり、またはしめ方がゆるすぎて、血圧が上昇しなかつた。勿論このしめ方がゆるすぎたときには、ねじを廻して狭窄の程度を強くすればよい。

Page 法では、脂肪膜を剝離した腎の表面をアルコール液中に24時間以上保存したセロファンで掩うのであるが、セロファンは厚いもの程操作が便利で、市販の600番のものが好都合であつた。

この2つの腎性高血圧の生起法は同じ操作を同時に行つてもよいが、いずれか1側に上記の操作を加え、同時に他側腎を摘出すると、血圧の上昇が速に認められる。それでこの実験の series では、いずれも右側腎に操作を加え、同時に左腎の摘出を行つた。

Victor 法は、第12肋骨の高さで、これと同長、同方向の皮膚切開を加えて、第12肋骨を露出し、骨膜外性に切除する。以後は肋膜外で、かつなるべく腹膜外に操作するように努める。すなわち腎を露出し、これを尾側に向つて引くと、副腎が下大静脈の傍に見出される。通常右副腎主静脈は非常に短いが、ともかく副腎主静脈を結紮し、下大静脈との連絡を断つ。手術操作に習熟すると、一方の進入口からでも、両側の副腎に対する操作が可能である。すなわち腹膜を切離し、腹部中央血管群を越えて、対側に位置する反対側の副

腎に到達することができる。私は上記の解剖学的理由から、右副腎主静脈の操作に便利な右皮膚切開をもつて手術をはじめ、両側副腎に操作を加えた。

いずれの方法を実施するにしても、手術前約1ヵ月間にわたり週2〜3回の割合で、試獣の血圧測定を行い、術前血圧の平均値を求めておき、術後も同様に血圧測定を行つた。

血液測定の方法としては、あらかじめ1.7%無水炭酸ソーダ水溶液を入れたヴィニール製チューブを水銀マンノメーターに連絡するが、このチューブの先には静脈用注射針を附し、これを用いて股動脈を穿刺して行う。水銀の零点は測定する犬の右心房の高さに一致するように調節した。右心房の高さの定め方としては、背位に固定した犬の第7胸椎の高さにその位置を置いて、背中と前胸壁との中央に来るように定めた。このようにして無処置犬150匹の平均血圧を無麻酔下で実測したところ、その算術平均は122mm Hg、その標準偏差は9.56mm Hgであつた。

手術後約2週間を経過すると試獣の血圧は徐々に上昇し、1〜2ヵ月後には170mm Hg から240〜260 mm Hg にも達するようになる。かかる高血圧が成立して、3ヵ月以上持続するのを確認したのち、はじめて本実験に使用した。

#### 6. 心筋梗塞犬の作り方

実験動物はすべて手術前日の午後5時以後絶食させ、術前の薬物投与、たとえば morphine とか atropine といったものを一切与えず、当日オウロバンソーダを静注して麻酔に導入、カフ付きの気管内チューブを挿入し、これと麻酔器とを連絡させる。本麻酔のエーテル送入量なるべく少くし、努めて多くの酸素を送る。動物は右側臥位で実験台上に固定、左第4肋間を胸骨縁から腋窩線まで切開し、同時に上下の肋軟骨を切離して、肋間を開創器で押し拡げる。このさいには内胸動脈を傷つけない注意が肝要である。

左肺を上後方へ圧排して、横隔膜神経の内方で、縦位に肋膜に切開を加える。このときに迷走神経や横隔膜神経を傷つけないよう注意を怠つてはいけな。ついで左心耳を上外方に圧排して左冠動脈の走向をしらべ、前室間下行枝をその起始点すなわち左回旋枝との分岐部より1cm 以内の末梢部において鈍針1針を加えて結紮する。瞬間、その配域下の心筋はもとの赤色を失い、暗赤色に褪色していくのが認められる。ここで創の上面に生理食塩水をうるおしたガーゼをのせ、30分間待ちつつ、100%酸素を送つて人工呼吸を繰り返す。

返すのであるが、そのほかには動物に一切の操作を加えない。すなわち開創器をはずすとか、胸壁を閉じたり、または動物の位置を移動させたりはしない。かようなことをして刺戟を加えれば、不斉脈を起し、ひいては心室細動へと発展して動物を殺す危険が大きい。動物がこの30分間を生きたら、はじめて胸壁を鎖じるのであるが、このさい心膜を縫合しない。また肺を充分に膨張させて胸膜内空気を十分に排出してから、胸腔を閉鎖する。術後は動物を観察室におき、ペニシリン30万単位を筋注する。他に一切の薬物投与を行わず、充分に回復してから、通常の飼育室にかえした。

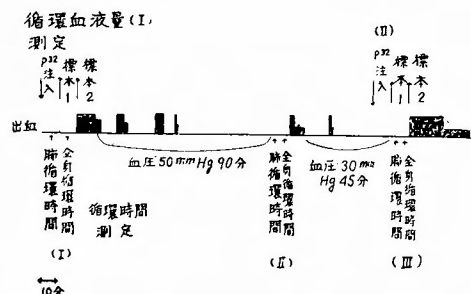
術前、術中および術後毎日1週間にわたり、さらにその後は1週に1回の割合で、無麻酔下、立位で心電図をとった。かくて術後40日を経過したものを本実験に使用し、その後48時間目に撲殺、剖検を行い、とくに心臓の大きさ、重量、梗塞の発生状況について綿密に観察し、また病変部位の組織標本を作製して、検索に供した。

## 7. 本実験の実施要領

本実験では正常犬、高血圧犬および心筋梗塞犬について、それぞれ出血を起させてショック状態に陥らせ、術前、術後の循環血液量、循環時間の変化を追究し、さらに輸血を行い、術後48時間にわたって観察して、ショックに対する耐容力を比較研究した。

個々の測定に関する手技および高血圧犬と心筋梗塞犬の作製方法は既に述べたが、本実験の全経過を模式的に図示すると、図3の如くである。

図3. 本実験の模型図



動物は術前日の午後5時以後絶食とするが、はじめに一般状態をしらべて元気のないもの、皮膚疾患、外傷、寄生虫疾患等の認められるもの、その他を一応外観的にしらべて、本実験の目的に副わないものはすべて除外し、当日まず体重を測定、ついで前肢の肘部を

剃毛して浅在静脈をみつけ、ここからオウロパンソーダ体重毎kg当り20~30mgをゆつくり静注する。必要に応じて麻酔薬を追加し、動物を全麻の3期1相に維持させて、実験台上に背位に固定する。ついで右頸動脈を露出して、動脈内にガラス製カニューレを挿入し、これにヴィニール製チューブを連絡して、水銀マノメーターに導き、血圧を kymographion 上に描記せしめる。

つぎに両側の股動静脈を露出する。循環時間測定のための色素注入には右股動、静脈からこれを行つた。また循環血液量測定のための  $P^{32}$  負荷赤血球注入は右股静脈から行い、血液標本は左股動脈から採取した。このように股動脈から採血を行つて、股静脈から行わなかつた理由は、Gregersen らの意見を参考にしたからである。瀉血ならびに輸血には左股動脈を利用した。ただ、第2次出血量の追加に行うべき瀉血もしくは輸血には左股静脈を用いた。

犬の口を開いて巻いたガーゼを上下の歯列の間にこませた上で、舌を横側から引き出し oximeter の ear-piece を装着してから、上下の顎を硬くしばる。Oximeter を電源に、galvanometer を蓄電池につなげばすべての準備が完了する。

このころには血圧の動揺がおさまっているため、これを初圧として記載した。

まず術前の循環血液量測定を行う。すなわち  $P^{32}$  負荷赤血球浮游液を注入後10分および20分に標本を採血し、既述のとおり処理する。また  $P^{32}$  の注入後採血までの時間を利用して、術前の循環時間をも測定する。前述のように、色素の注入量を動脈内には0.6cc、静脈内へは0.3ccと定めたのは、同量の色素注入によつては後者のときの方が前者に注入したときよりも、Galvanometer の針のフレが大きく出るからである。

術前の検査を完了すれば、ついで動物に出血を起し、血圧を50mm Hg以下に90分持続させ、動物を moderate shock に陥し入れ、またこのときの循環時間をも測定する。

ついで第2次の出血を行い、血圧を30mm Hg以下に15分維持させるのであるが、この状態は一般に動物にとつてきわめて危険であるから、応急処置をとりうるように、前もつて準備をしておかねばならぬ。こうして標準出血性ショックが成立したならば、直ちに、循環血液量ならびに循環時間を測定するのであるが、これには多少の時間を必要とし、しかもこれが動物にとつて相当の負担となるので、この所要時間となるべ

く少くしようとして、つぎの如く定めた。すなわち血圧が30mm Hg 以下になつてから35分経過したとき、まず対照として注入前の採血を行い、あらかじめ循環血液量測定用に作つておいた  $P^{32}$  負荷赤血球浮游液を直ちに注入する。その10分後、すなわち血圧が30mm Hg に達してから丁度45分後に第1回目の血液標本を、さらに10分後に第2回目の血液標本を採り、この2回の採血時間の間隔の10分間を利用して、第3回目の循環時間測定を行うことにした。

C.Pm/c.c. 図4 正常時の c. p. m.-time 曲線(1)

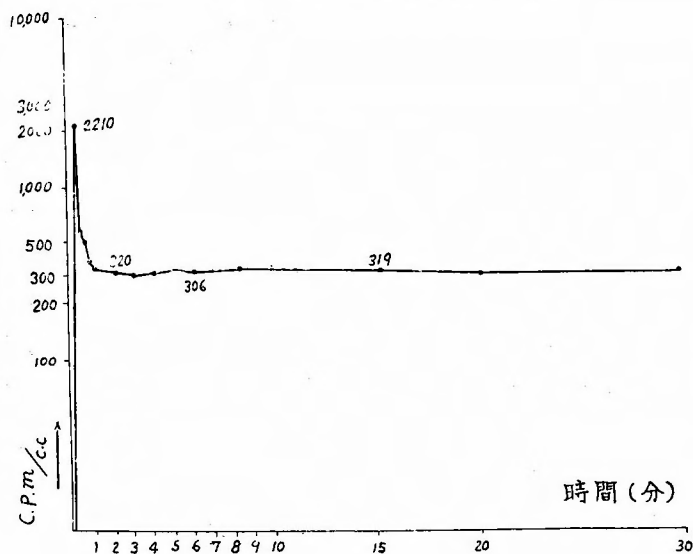
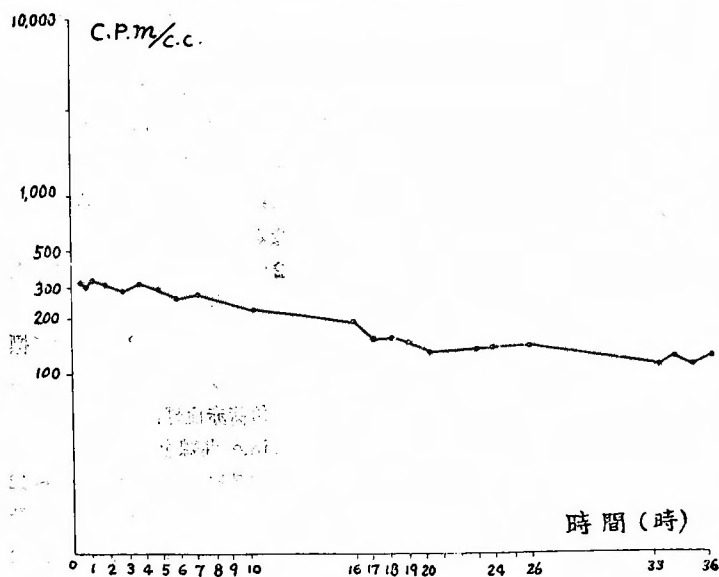


図5 正常時の c. p. m.-time 曲線(2)



検査が終つたならば、輸血を行つて動物をショック状態から回復させるのであるが、血圧が100mmHgにまで達したならば輸血を一時中止し、それまでの注入量を第1次輸血量として記載し、これが総出血量の何%に当るかを明らかにした。全量を注入し終れば、プロカインペニシリン60万単位を筋注し、試験を観察室に移して、術後48時間にわたり経過を観察、無事に経過したものはショックから回復したものとして生存率の分類欄に(+)と記載した。この観察期間中に死亡したものはその生存時間数を表中にカッコを附して記入した。なおショック実施中に死亡したものはこの欄を(-)とした。

#### 第4章 実験成績

##### A 予備実験

##### 1. 正常時における count per minute 曲線

循環血液量を2回以上連続して測定する場合の基礎をえたい目的で、つぎのような実験を行った。

正常犬5例について  $P^{32}$  負荷赤血球浮游液5ccを右股静脈から注射し、左股動脈から標本を採血、その1cc中に含まれる放射能の強さを Geigercounter で測定して count per minute (以下に c. p. m. と略記) を求め、c. p. m. を縦座標に、time を横座標にとつて c. p. m.-time 曲線を描いてみた。図4はその典型的な1例である。すなわち最初急劇に上昇した count は1~2分後に急速に下降して、一定の高さまでもどり、それ以後はほぼ等しい count を保ち、一定の平衡状態を維持する。この平衡状態は約5%の誤差範囲で動揺しつつ、2~3時間持続する。注入開始からこれに達するまでの時間を  $P^{32}$  の混和時間と定める。この5例の犬では4例が3分以内で、1例のみが5.5分であつた。

なお血中放射能の count が平衡状態に達したときの count、すなわち通常は注入後10分時にえられる数

値で代表される count の半分にあまで減少するのに要

する時間を生物学的半減期と呼ぶ。この例ではそれぞ

図6 ショック時の c. p. m.-time 曲線(1)

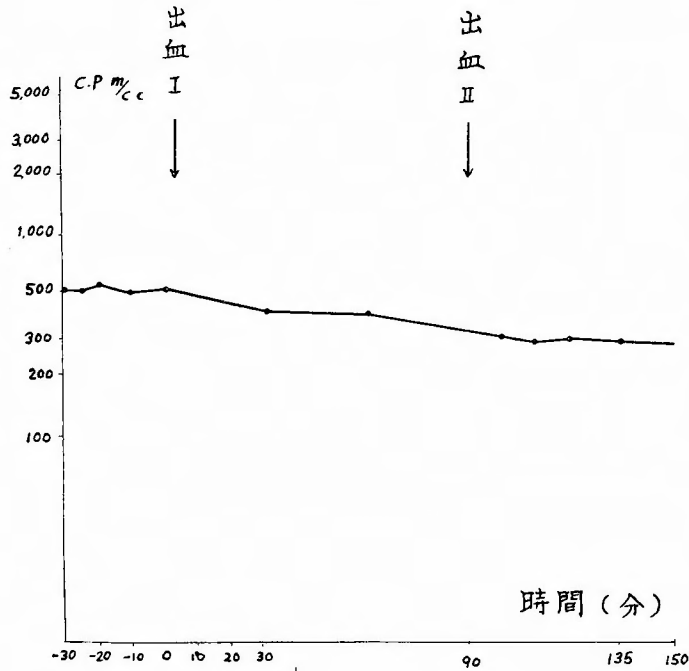
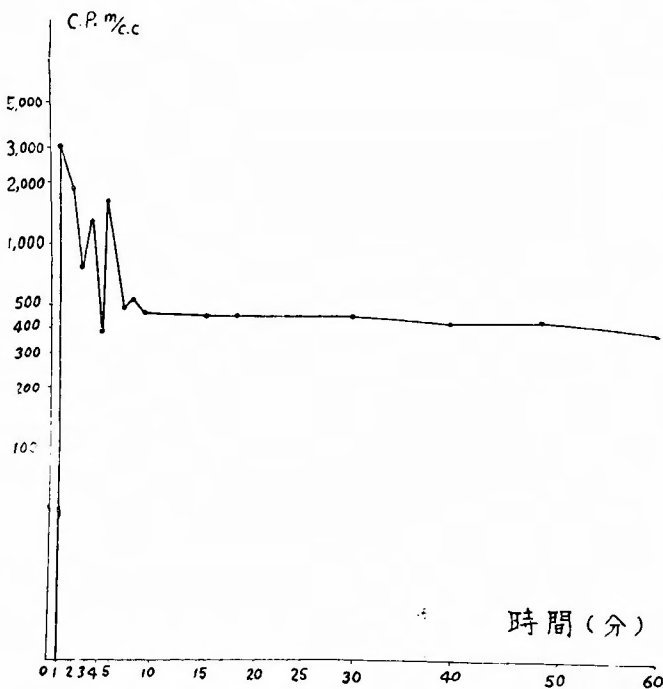


図7 ショック時の c. p. m.-time 曲線(2)



れ 10.5, 14.6, 15.2, 17.0, 19.4, 19.5 時間であつた。実測した1例の c. p. m.-time 曲線を示すと図5の如くである。

さらに count を24時間以上にわたつて追究したところ、24時間後にはそれぞれの count が10分時の値の20, 31, 33, 35および45%に相当していた。

## 2. ショック時の count per minute-time 曲線

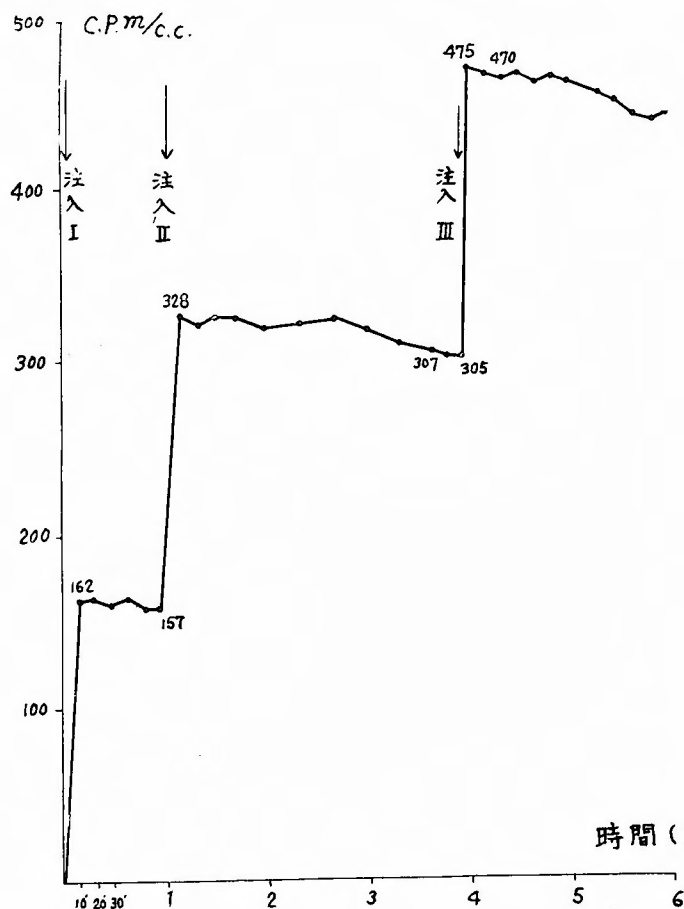
ショック時には正常時に比較して異つた c. p. m.-time 曲線がえられることが予想される。そこでつぎのように2つの場合に分けてこれをしらべてみた。

その1:ショック成立前に $P^{32}$ を注入し30分後に標準出血性ショックを起させた。すると出血前には一時平衡状態を保つていた c. p. m.-time 曲線は出血と同時に最初はかなり急速に、その後は比較的ゆるやかな下降を示したが、図6にはその1例を示した。実験例の3例とも、それぞれ出血後140, 150および220分に死亡した。そして出血後にはいずれの場合にも、正常時にみられたような平衡状態は認められなかつた。たゞしいわゆる drastic shock 成立前後の30分間における c. p. m. の変動はこれら3例についてはいずれも5%以下を示し、それ以上の急劇な変動はみられなかつた。

その2:ショック成立後の $P^{32}$ 注入例。

さきに述べた方法にしたがつて標準出血性ショックを成立させたのちに、 $P^{32}$  負荷赤血球浮遊液を静注し c. p. m.-time 曲線を追究した。その1例を図7に示す。注入後5~12分間はかなり大きな変動が実験例数5例において認められた。その後変動が減少し、最後には全例が死亡し

図8 c. p. m. の加法性 (正常時)



たが、いずれの例も死亡に至るまで count は正常時に認められるような平衡状態を示すことがなかつた。なお出血性ショック成立後から死亡に至るまでの時間はそれぞれ 25, 28, 60, 75, 135 分である。

### 3. count per minute の加法性

3 例の犬にそれぞれ 1, 3 時間の間隔をおいて連続 3 回  $P^{32}$  負荷赤血球を等量ずつ注入し、ついで採血して血中放射能の c. p. m.-time 曲線を描いた。図 8 にその 1 例を示したが、これで明かなように、第 2 回目および第 3 回目の  $P^{32}$  注入後の count はそれぞれ注入前の count よりも、第 1 回目の注入 10 分後の count とほぼ等しい値だけずつ増加し、しかもこの 3 匹の犬についての実測では、その誤差はいずれも 5% をこえることがなく、それぞれの値が注入後約 1 時間以上にわたって維持されることを知った。それゆえ動物を一定の環境におくときには、5% の誤差範囲内でほぼ相等的な循環血液量を維持しているものとみられる。

以上はもちろん、一定の環境における動物の c. p. m.-time 曲線である。それでは環境に変動が起れば c. p. m.-time 曲線はどうなるだろうか。そこで循環血液量に変動を起させるような要因を動物にはたらかせた場合の c. p. m.-time 曲線を追究してみた。すなわち 3 匹の犬についてまず  $P^{32}$  負荷赤血球浮游液 5cc を注入、循環血液量を測定したのちに、直ちに瀉血を行い、一定の間隔をおいて再び  $P^{32}$  負荷赤血球を同量注入して c. p. m. の測定を続けた。ついで瀉血を行い、一定の時間後に 3 度  $P^{32}$  負荷赤血球を注入して c. p. m. を測定した。注入量はいずれの場合でも等しく 5cc である。その c. p. m. 曲線の 1 例を図 9 に示す。すなわち瀉血という要因がはたらいて動物の内部環境に重大な変化が起つたために、第 2 回目および第 3 回目の  $P^{32}$  負荷赤血球浮游液注入後における count は、それぞれ注入前における場合の count よりも第 1 回目の注入後 10 分値の count だけ増加するという現象がおこらず、それよりも大きい count の変動を示した。これは循環血液量が瀉血によって変動したため、いいかえれば循環血液量が減少し、それに応じて count が増したためであると解釈される。そこで  $P^{32}$  負荷赤血球浮游液を毎回同一量反覆注入し、その前後における血中の count をしらべると循環血液量の変動がわかることになる。

実際の計算にさいしては、第 3 章 3 にのべた循環血液量算定の公式

$$V = \frac{a \times b}{c}$$

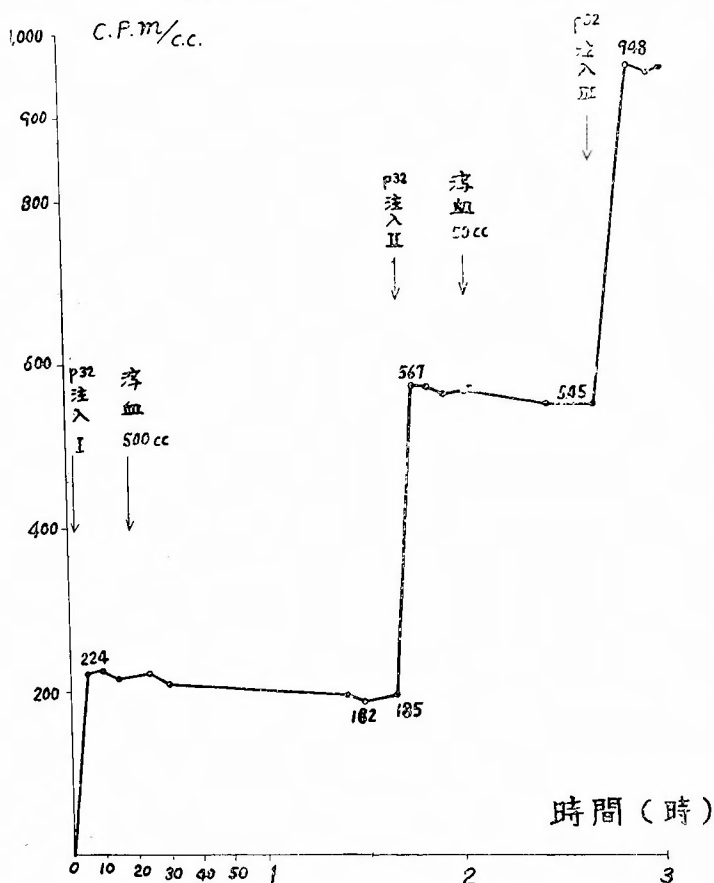
において、c を採血標本 1cc の示す c. p. m. とおくかわりに、 $P^{32}$  負荷赤血球注入前後における c. p. m./cc の差とおけばよいことになる。

### 4. 循環時間の日較差

正常犬 2 例について毎日午後 2 時に循環時間を測定した。そして 1 日の間隔をおいて第 1 の犬では 3 回、第 2 の犬では 5 回それぞれ連続して測定を行った。その成績を表 1 に示したが、これによると同一個体にお



図9 c. p. m. の加法的ショック時



ける循環時間の日較差は、たかだか平均値の10%をこえないものであつて、比較的良好に安定していることがわかる。

## B. 本実験

### 1. 正常犬の場合

まず正常犬に出血性ショックを起させたとき、その循環血液量ならびに循環時間がどのように変化するかをしらべた。

その結果は表2に綜合したとおりである。すなわち体重は、8.2kg から 21kg まで、その算術平均が 14.0 kg、性別は雌雄同数、おのおの6匹ずつについて、まず瀉血前血圧を初血圧として計測した。これはオウロパンソーダ静注による全麻3期1相の場合の血圧に相当するが、90mm Hg から 138mm Hg まで、その算術平均値は 115mm Hg となる。

術前の循環血液量は 850cc から 1,930cc までで、これを体重毎kgであらわすと 69~110cc、算術平均は91.

2cc/kg となる。

肺循環時間は7秒から15秒まで、平均11秒。全身循環時間は14秒から26秒までであり、平均値は19.2秒となる。末梢循環時間は4.5秒から11秒まで、平均8.2秒である。

第1次出血量は350cc から1,250cc の範囲内にあり、これは体重毎 kg 当り31~59cc、平均値47ccである。

この出血によつてひきおこされた moderate shock のために循環時間はつぎのように変化した。まず肺循環時間は9秒から18秒の範囲にひろがり、その平均値は12.9秒。全身循環時間は23秒から50秒の範囲にひろがり、平均値は36.6秒となつた。すなわち肺循環時間の増加にくらべて、全身循環時間の増加が著しく大きく、約2倍に増えている。これにともない末梢循環時間も11秒から35秒の範囲にひろがり、その平均値は25秒に増大し、術前値の約3倍の値をとつている。

以上の循環時間の変化からみると moderate shock 時に循環時間が著しく遅延する領域は、主として末梢循環域であつて、肺循環領域はその

影響をあまりうけないことがわかる。第2次出血量は30cc から 110cc の範囲内にあり、第1次と第2次との出血量合計は380cc から 1,330cc の間にあつて、両者の平均値の比は8%となつている。すなわち第2次出血量は総出血量合計の10%よりも少い。なお第2次出血を起してのち、25分および32分、すなわち drastic shock の成立をみる前に、no.4 と no.10 の犬はその血圧が一方的に下降して呼吸停止がおこり、一般状態が悪くなつた。そこで実験を中止して強心剤、呼吸中枢興奮剤を注射して、輸血を行い、同時に人工呼吸を行つたが心停止を来した。それで心内アドレナリン注射や心臓マッサージその他の処置を行つたところ、一時回復するかにみえたけれども、約5分ないし15分後には再び症状が悪化して死の転機をとつた。

残つた10匹の犬の drastic shock 成立時における循環時間は10.5秒から20.5秒のものまであり、その平均値は15.3秒であつて、これは正常時の1.39倍にあつた。

る。全身循環時間は29.5秒ないし59秒、平均値48.3秒

表1 循環時間の日較差

実験番号	体重	実験回数	肺循環時間	全身循環時間	末梢循環時間
56	10.2 kg ♂	I	9	21	12
		II	8	21	13
		III	8	20	12
59	16.7 kg ♂	I	12	25	13
		II	12	23	11
	♀	III	13	25	12
		IV	12	24	12
		V	12	25	13

となり、術前平均値の2.52倍にあたる。つぎに末梢循環時間は14秒ないし43秒、平均値は33.5秒となり、術前平均値の4倍以上となつている。

以上よりして、さきの moderate shock 時と同様に、drastic shock 時にも肺循環時間、末梢循環時間はともに増加するが、しかも肺循環時間よりも末梢循環時間の方がショックの進行に依じて、より多く変化することが明かになった。またこの場合にも、循環時間の遅延がもつとも著しくあらわれるのは末梢循環の領域である。

なお moderate shock および drastic shock 時における末梢循環時間の平均値はそれぞれ25.0秒と33.5秒となつているが、両者の間に有意の差があるかどうかを推計学的に検定してみた。すなわち Student の t 分布を用いると、この標本での t の実現値は

$$t_0 = \frac{\bar{x}}{\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)}}} = 6.73$$

となつて t 分布の表からは、自由度  $10 - 1 = 9$  に対して

$$0.05 = \Pr\{t/>2.261\}$$

$$0.01 = \Pr\{t/3.250\}$$

となる。それで危険率を5%または1%のいずれをと

表2 実験成績 (1)

正 常 犬

区分 犬の 番号	体重 Kg	性	初血圧 mm Hg	循環血液量		肺循環時間 (I) SEC	全身循環時間 (I)	末梢循環時間 (I)	出血量		肺循環時間 (II) SEC	全身循環時間 (II)	末梢循環時間 (II)	出血量 CC	總出血量		肺循環時間 (III) SEC	全身循環時間 (III)	末梢循環時間 (III)	循環血液量		第一次輸血量 CC	(總出血量との比) %	生存率
				總量 (I) CC	毎体重 cc/kg				總量 (II) CC	毎体重 cc/kg					總量 (III) CC	毎体重 cc/kg				總量 (II) CC	毎体重 cc/kg			
1	8.2	♀	90	850	104	7	15	8	350	43	9.5	30	20.5	30	380	46	14	44.5	30.5	470	57	265	70	+
2	10.4	♂	93	890	86	11	22	11	470	45	11	23	12	40	510	49	13	46	33	490	47	510	100	(12)
3	10.5	♂	125	990	94	9.3	19	9.7	590	56	14	25	11	50	640	61	15.5	29.5	14	610	58	290	45	+
4	11.0	♂	110	900	82	10	19.5	9.5	550	50	12	45	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	11.2	♀	138	1170	105	9	16	7	700	63	9	35	26	60	760	68	10.5	49.5	39	580	51	530	70	(6)
6	11.5	♀	102	860	69	12	20	8	355	31	13.5	34	20.5	35	390	34	15.5	47.5	32	460	40	195	50	+
7	15.0	♂	120	1110	74	15	26	11	530	35	18	44	26	40	570	38	20	61.5	41.5	610	41	370	65	(3)
8	15.5	♂	120	1500	97	7.5	14.5	7	740	47	11	30	19	70	820	53	13	38	25	960	62	740	90	+
9	16.0	♀	125	1760	110	13	17.5	4.5	725	45	15	50	35	75	800	50	16	59	43	1180	74	800	100	(1)
10	17.5	♀	105	1540	88	11	14.5	8.5	720	41	13	40	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	20.8	♀	105	1920	92	15	23	8	1240	59	15	39	28	95	1330	64	16	54	39	1190	57	1070	80	+
12	24.0	♂	145	1930	92	12	19	7	1140	54	14	44	30	110	1250	59	20.5	58.5	38	1290	61	1120	90	(22)
平均	14.0		115		91.2	11.0	19.2	8.2		47	12.9	36.6	25.0	60.5	744	52	15.3	48.3	33.5		55		75	41.7%

つても、tの実現値はともに棄却域内にある。すなわち両者の平均値の間には有意の差が認められることになる。

以上の事実から考えると、出血性ショックにおいて循環時間の増大することはショックの程度を示す指標となることが察せられる。

さて drastic shock における循環血液量の測定値は460ccないし1,180ccの範囲内にあり、体重毎kg当り40ccから774cc、平均値55ccに相当する。ところが術前の循環血液量の平均値は91.2ccであるから、これは60.3%に減少したことになる。

つぎにかように drastic shock に耐ええた犬について、出血させた血液を動脈内に戻して、ショックからの回復をはかつた。この場合の輸血の速度は毎分100ccとしたが、術前血圧の如何にかかわらず、これが100mm Hgに達するまではこの速度を守り、血圧

が100mm Hgに達したならば、一時休んで一般所見をみながら、とくに cyanosis が全くとれて vasoconstriction が回復したのを確かめてから、徐々に輸血を行つて、全量をもとに戻した。平均輸血速度はこの場合、毎分10ccに当り、輸血中に死亡したものはない。

血圧が100mm Hgに達するまでの輸血量を第1次輸血量として記載した。なかには総出血量を戻しても100mm Hgに達しないものもある（たとえばno.2とno.9）。このような例の第1次輸血量の総出血量に対する比率を%であらわすと、45%ないし100%、平均76%に当る。それゆえ drastic shock の状態にある犬はその出血量の平均76%を急速に、すなわち毎分100ccの速さで輸血されると、100mm Hgの血圧にまで回復することになる。

つぎに生存率について検討した。出血性ショックの成立前に死亡したものは2例、他の5例は術後48時間

以内に死亡し、残りの5例は48時間以上生存することができた。それゆえ術中の死亡は16.6%、術後48時間以内の死亡が41.7%、術後48時間以上生存したものが41.7%となる。なおショック成立前後における末梢循環時間を縦軸に、循環血液量を横軸にとつてグラフを描いてみると、図10のようになる。

## 2. 高血圧犬の場合

既述の如き3つの方法で、実験的高血圧を起させたが、いずれの術式によつても、術後1~2週目頃より、血圧の上昇が徐々に始まり、大体1~2ヵ月で170mm Hgから、時には240~250mm Hgにまで上昇するものが多かつた。しかし本実験においては170mm Hg以上の高血圧を3ヵ月以上にわたつて持続したものをを用い、これに出血性ショックをおこさせた上で、循環時間ならびに循環血液量の変化を追及した。

Goldblatt 法では試獣の死亡率が比較的に高く、高血圧の発生、持続がともに不規則で、しかもその技術の習熟がやゝむづかしい。

Page 法は安全で容易、しかも高血圧の発生、持続が確実である。た

図10 循環時間と循環血液量との相関

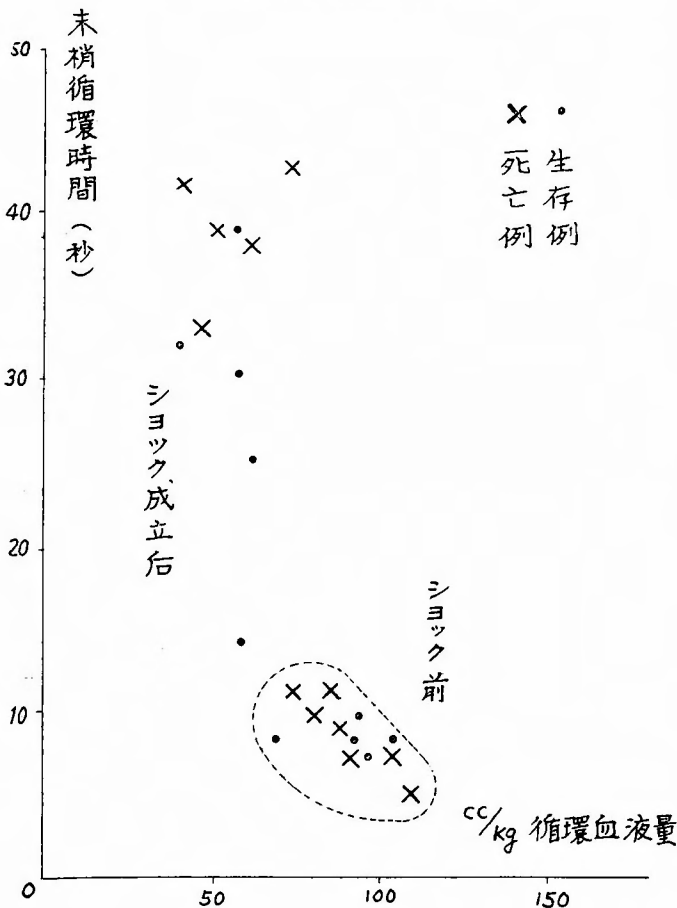


表3 実験成績 (2)  
高 血 圧 犬

犬の番号	区分	体重 kg	性	初血圧 mm Hg	循環血液量		肺循環時間 (I) Sec	全身循環時間 (I)	末梢循環時間 (I)	出血量		肺循環時間 (II) Sec	全身循環時間 (II)	末梢循環時間 (II)	出血量 (cc)	總出血量		肺循環時間 (III) Sec	全身循環時間 (III)	末梢循環時間 (III)	循環血液量		第一次輸血量 cc	(總出血量との比) %	生存率
					總量 (I) cc	毎体重 cc/kg				總量 (I) cc	毎体重 cc/kg					總量 (II) cc	毎体重 cc/kg				總量 (III) cc	毎体重 cc/kg			
Goldblatt法	1	13.0	♂	170	1200	9.2	11	27	16	660	51	12	39	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	13.3	♀	190	1160	8.7	10.5	31	20.5	480	36	15	43	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	19.6	♂	185	1860	9.5	12	20	8	940	48	14	42	28	80	1020	52	15	49	34	1020	52	1020	100	(2)
Page法	4	12.8	♀	210	1330	10.4	13	25	12	590	46	10.5	36.5	26	40	630	49	16	55	39	870	68	410	65	(+)
	5	16.0	♀	215	1330	8.3	12	36	24	640	40	13	57	41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	20.5	♂	180	1910	9.3	14.5	33	18.5	1050	51	15.5	34.5	19	140	1190	48	21	56	35	880	43	890	75	(0)
Victor法	7	10.2	♂	175	990	9.7	9.5	26	16.5	500	49	10	35	25	40	560	55	16	49.5	33.5	560	55	300	55	+
	8	15.6	♀	180	1340	8.6	13	22	9	840	54	16	46	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	9	19.0	♂	185	1670	8.8	12	28	14	950	50	13	45	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
平均		15.6		188		9.16	11.8	27.6	15.4		47.2	13.2	45	32			53	17.0	52.4	35.4		54.5		73.8	22.2%

ゞしこの方法で無菌的操作をおろそかにすると、死亡率が高くなる。Victor 法の手術手技は簡単であるが、これによる昇圧の確実性は Page 法にやゝおとつている。

写真 1, 2, 3 はそれぞれ Goldblatt, Page, Victor 法によつてえられた実験的高血圧犬の剔出腎の外観である。また写真 4~14 はそれぞれの腎と副腎とのヘマトキシリン・エオジン染色および Sudan IV 染色を行つた組織像である。一般に認められる所見として、まず腎ではボーマン氏嚢の硝子様変性、出血、細胞浸潤、尿細管の種々段階の変性、細小動脈および小動脈内膜の肥厚、時には血管腔閉塞がみられるが、その程度は生理的範囲を超えないものもあつた。髄質の変化は一般に少い。副腎では、これらを通じて、球状層の幅の肥厚、リポイド顆粒の増加が顕著で、束状層にも顆粒増加、細胞肥大を認められたが、その程度は著しくなかつた。移行層は極めて鮮明である。

さて、本実験には体重 10.2 kg から 20.5 kg まで、平均 15.6 kg の雄犬 5 匹、雌犬 4 匹を用いた。その成績を表 3 に示す。

瀉血前の血圧は 170 mm Hg から 215 mm Hg、平均 188 mm Hg である。

術前の循環血液量は 990 cc から 1,910 cc まで、体重毎 kg 宛 83 cc ないし 104 cc 平均 91.6 cc となり、正常犬の平均値とほとんど差異を認めない。

肺循環時間は 9.5 秒から 14.5 秒まで、平均値 11.8 秒でこれも正常犬と大差がない。しかし全身循環時間は 20 秒から 36 秒まで、平均値 27.6 秒で、これを正常犬の 18.8 秒に較べると約 1.47 倍に当り、その差が著しい。末梢循環時間は 8 秒から 20.5 秒の範囲内にあり、平均値は 15.4 秒となり、前述正常犬 12 例の末梢循環時間の平均値 8.2 秒の 1.98 倍になつている。この両者の平均値間の有意差の有無を Student の t-分布を用いて検定すると、

$$t_0 = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} \div \frac{\sqrt{N_1 S_1^2 + N_2 S_2^2}}{\sqrt{N_1 + N_2 - 2}} = 1.96$$

この標本における t の実現値は 4.96 となり、一方 t-分布の表から自由度 12+9-2=19 に対して、

$$0.05 = \Pr\{t/>2.093\}$$

$$0.01 = \Pr\{t/>2.861\}$$

すなわち危険率として 5%, 1% のいずれをとつても t の実現値は棄却域内にあるので、両者の平均値には有意差が認められることになる。したがつて高血圧犬においてはとくに末梢循環時間の遅延の著しいことが判る。

Moderate shock ならびに drastic shock の場合においても、循環時間は正常犬の場合より大きい値をとる。たゞしこの 9 匹のうち、Goldblatt 犬 2 匹、

Page 犬1匹および Victor 犬2匹はそれぞれ drastic shock への移行途中に死亡した。さらに Page 犬中1匹は出血量の約75%に当る輸血を行ったところ、血圧はほぼ90mm Hg にまで回復しえたが、急に心搏が停止し、種々の応急処置を試みたが、遂に無効に終った。また Goldblatt 犬中の1匹は総出血量を輸血したにもかかわらず、その血圧が100 mm Hg に到達せず、輸血終了直後85 mm Hg の血圧を示したのみで、以後徐々に下降し、約2時間後に死亡した。48時間以上生存しえたものは Page 犬1匹、Victor 犬1匹であつたから、結局、術中死亡55.6%、術後48時間以内の死亡22.2%、術後48時間以上の生存例は22.2%である。

### 3. 心筋梗塞犬の場合

第3章6に記載した方法にしたがつて、20匹の犬について左冠動脈の前室間下行枝の結紮を行ったところ、その死亡率は70%で、6匹のみが術後40日以上生

図11 結紮後24時間目の心電図

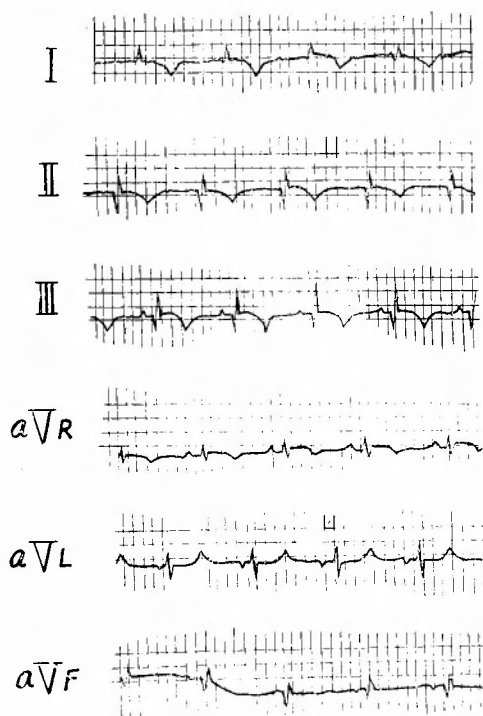
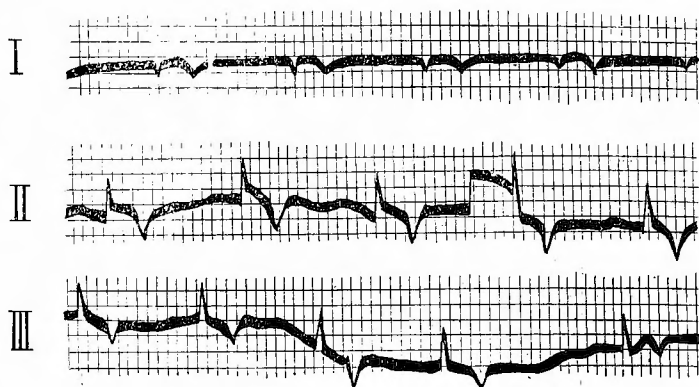


図12 結紮後5日目の心電図



存した。写真16は梗塞心の肉眼的所見であつて、本実験に使用した動物では、すべて示指頭大から鶏卵大の梗塞がその前壁および前中隔に認められた。写真17はそのヘマトキシリン・エオジン染色による組織所見であるが、筋線維は消失して、この部分は広範囲にわたり、疎鬆な結合組織線維によつて置換されている。

なお梗塞の大きさについては、その直径を表4に示した。Beck の分類によると、大なるものすなわち直径が4cm 以上のものが1例、小なるもの（直径が2 cm 以下）が3例、その中間のものは2例である。

前室間下行枝の結紮犬について術前、術中および術後に心電図をとつたところ、興味深い所見をえた。図11~13はその1例である。結紮後30分に採取した心電図では、まだ大した変化がみられないが、24時間以後には定型的な心筋梗塞曲線、すなわち Pardee の Q, ST<sub>1-2</sub> の上昇、および鋭くとがつた対称性の T、いわゆる coronary T が認められる。しかし1週間後には coronary T のみを残して、他の異常所見はすべて消褪し、たゞ全般に low voltage が認められるのみである。この例ではすでに2週間後には coronary T が回復している。そして T は一般的に、とくに第Ⅱ誘導において大きくなつており、依然として low voltage を示し、これらは第4週以後には回復しており、一般にこの頃にはすべて異常な心電図所見が認められなくなる。

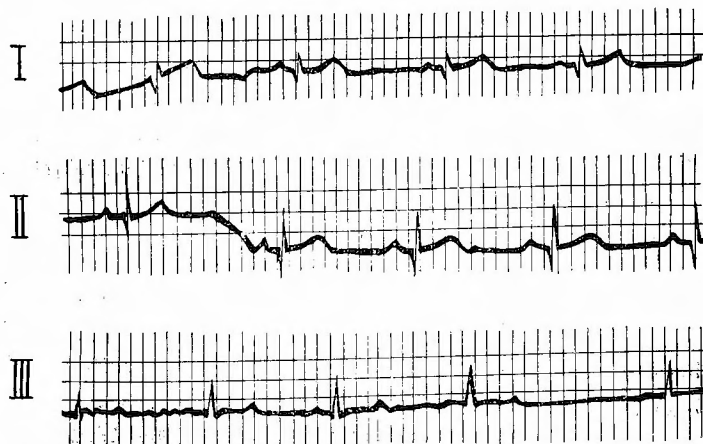
心筋梗塞犬でえた成績を表4に示した。

試獣の体重は 10.5kg から 21.5kg まで、平均 16.6 kg。出血前の血圧は 95mm Hg から 135mm Hg の範囲内にあり、平均 113mm Hg、循環血液量は 1,020cc から 2,110cc までの値を示し、体重毎 kg 当80cc ない

表4 実験成績 (3)  
心筋梗塞犬

犬の番号	区分	体重 Kg	性	初血圧 mm Hg	循環血液量		肺循環時間 (I) Sec	全身循環時間 (I)	末梢循環時間 (I)	出血量		肺循環時間 (II) Sec	全身循環時間 (II)	末梢循環時間 (II)	出血量	總出血量		肺循環時間 (III) Sec	全身循環時間 (III)	末梢循環時間 (III)	循環血液量		第一次輸血量 cc	(總出血量との比) cc	生存率	梗塞の大きさ
					總量 (I) cc	毎体重 cc/kg				總量 (I) cc	毎体重 cc/kg					(I+II) cc	毎体重 cc/kg				總量 (II) cc	毎体重 cc/kg				
1		10.5	♀	120	1040	99	11	20	9	500	48	11	29	18	60	560	53	13	37	24	660	63	420	75	+	2.6
2		13.0	♂	95	1200	92	14	23	9	640	49	15	34	19	90	730	56	18	56	38	770	59	660	90	(2)	1.8
3		14.8	♀	108	1580	107	12	20	8	840	57	13	39	26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2
4		16.3	♂	135	1790	110	11	20	9	910	56	12.5	30	17.5	120	1020	63	14	44	30	1160	71	360	35	+	3.7
5		17.5	♀	120	1400	80	13	25	12	810	46	14.5	43.5	29	80	890	51	20	59	39	670	38	890	100	(3)	4.5
6		21.5	♂	105	2100	98	10	18	8	1140	53	11	38	27	110	1250	58	16.5	46.5	30	1290	60	750	60	+	1.2
平均		16.6		113		97.5	11.8	21	9.2		52	12.8	35.6	22.8		56	16.3	48.5	34		59		72	50%		

図13 結紮後2週間目の心電図



し110cc, 平均値 97.5cc である。此の値は正常犬に較べて少し大きく, 約7%高値を示す。しかし推計学的には, 正常犬における平均値との間に有意の差を認めない。

肺循環時間は10秒から14秒まで, 平均11.8秒。全身循環時間は18秒から25秒まで, 平均21秒となつた。

末梢循環時間は9秒から12秒まで, 平均値は9.2秒である。これら平均値は正常犬に比し, それぞれ少しずつ大きい値をとつている。

さてこれらの犬について出血を起し, 循環時間ならびに循環血液量の変化を追及した。

その成績を正常犬でえられたものに比較しても, 一般に大同小異であつて, 著しい差異を認めえなかつ

た。たゞ循環血液量のみが出血性ショックの前後を通じてやゝ高い値を持続したにすぎない。

試犬6匹のうち moderate shock から drastic shock への移行途次死亡したものが1匹ある。

第1次輸血量は420cc から 890cc までの間にあり, その総出血量に対する割合は35%ないし100%まで, 平均値は72%となり, 正常犬の場合と比較するとやゝ低い。

術後48時間以内に死亡したもの2匹 (33.3%) 48時間以上生存しえたものは3匹 (50%) で, 輸血中に死亡

したものはない。

以上の結果からみると, 心筋梗塞犬は出血性ショックおよびその後に行つた輸血によく耐えうることがわかる。なお表4から明らかなように, 梗塞の大きさとショック耐容力との間には, 直接の相関関係は認められないようである。すなわち Beck の分類によると, この例でショックに耐えたものの梗塞の大きさは, 中が2例, 小が1例であり, ショックに耐えなかつたものは, 大が1例, 小が2例であつた。

## 第5章 考 按

1. ショック時における  $P^{32}$  による循環血液量測定の可能性について



$P^{32}$  を利用する循環血液量測定の方法は、Wasserman, Reid, Mukherjee らの推奨するところで、全血放射能を測定する直接法である。この方法はヘマトクリットを測定しなくてもよいので、測定を迅速に行うことができる。また遠心赤血球柱内に含まれる血漿量に由来する誤差が除外されるので、より正確であるとされている。

直接法では全循環系における血球の濃度が相等しいこと、および  $P^{32}$  を負荷されている血球と、負荷されていない血球とが一樣に混和することを前提としている。

さて古くから、動静脈血における血球数あるいは大小血管系における血球数には、一般に有意の差があるものとされており、近くは Rooffe 一派および Quimby Saxon & Goff らもこれを主張している。これに対して、赤血球数は全循環系を通じて相等しいことが Price-Jones(1935)らによつて唱えられ、近年 Nichols らおよび Azarnoff らによつてこれが再確認されている。

すでに実験成績において述べたように、正常犬に  $P^{32}$  負荷赤血球を注入すると、数分の混和時間を経た後は、2~3 時間にわたり、採血標本はほぼ相等しい count level を維持するのであつて、このことが循環血液量測定の根拠とされていた。しかるにショックのさいには採血標本の count が、観察期間を通じて一路下降してゆくのであるから、このような平衡状態は認められない。またショック成立前に  $P^{32}$  を注入しておく、と、一度平衡状態に達した c. p. m.-time 曲線は出血と同時にその平衡が破れて、はじめはかなり速く、その後はゆるやかに低下してゆく。それゆえこのような曲線から、循環血液量の測定が可能であろうか。

この問題に関しては、Delorme らの卓越した意見がある。すなわちショック成立時の全循環系では、血液の速かに流れる部分と循環を停止している部分およびこの両者の中間に位する部分とが、それぞれ別個に存在する。それゆえわれわれが採血した標本の count は採血した時刻において、実際に有効に流れている循環系の部分における、 $P^{32}$  負荷赤血球の稀釈度をあらわすものと解釈される。しかも臨床家が必要とするものは、絶対的な全血量ではなくて、実際有効に流動している循環血液量である。すなわち循環血液量の過不足は正常時のそれと比較することによつて計算されるわけである。循環系がかように2つ以上の構成単位に分れるという考え方は、古くは Mann により、近く

は Fine その他多数の研究者によつても述べられている。

またショック成立前に  $P^{32}$  負荷赤血球を注入した場合における count の一方的低下を、赤色骨髄中の幼稚赤血球の動員によつて説明しようとする考え方があつた。すなわちショックに陥つた動物の循環系においても、負荷赤血球から特別に  $P^{32}$  が遊離することではなく、脾、肝、肺等のいわゆる depot 機関からの赤血球の動員もこれに関係しないこと、および血中酸素分圧の減少が赤色骨髄から血中への血球動員を促進することの3点よりみて、間接的ではあるが、ショック時には大量の赤色骨髄細胞が動員されると主張するものである。ここに赤色骨髄内においては、その循環系は閉鎖型をなしており、赤血球は Maximow の littoral cells から産生され、閉鎖された毛細管にとじこめられていて、sinusoids を通じて間代性に一般循環系と交通している。この赤血球の動員を促す因子としては i) vasomotor, ii) chemical, iii) physical の3つの factor があるといわれている。

私は出血前の循環血液量を第1回  $P^{32}$  負荷赤血球の注入によつて求め、drastic shock 成立後に第2回目の注入を行つて、ショック時における循環血液量を求めた。実際の計算には第2回目、

$$V = \frac{a \times b}{c}$$

の式において、c として第2回目注入前後における採血標本の count の差を用いた。これははじめのべた Delorme らの見解に従い、ショック時における  $P^{32}$  負荷赤血球の分布がかなり複雑であつて、1回の注入をもつてしては2回以上の測定が無理であること、およびショック成立前に  $P^{32}$  負荷赤血球を注入した場合には、出血と同時にかなり急速に c. p. m.-time 曲線は下降するが、その後はきわめて緩徐にしか下降しないことの2点を考慮に入れたからである。

## 2. 心筋梗塞犬のショック耐容力ならびに冠不全手術との関連性

左冠動脈の前室間下行枝を結紮した犬20例の70%が死亡したが、この手術後に採取した心電図では、Pardue の  $Q, ST_{1-3}$  の上昇ならびに coronary T、すなわち定型的な心筋梗塞曲線が認められ、さらに本実験中に死亡したものおよび本実験終了後に撲殺したものについて剖検を行つたところ、示指頭大から鶏卵大にいたる梗塞を認めえた。しかるに本実験の結果をみると、出血性ショックならびにその後に行つた輸血に対して、

これらの心筋梗塞犬が示した耐容力は、正常犬のそれに較べて何らの遜色をも認められなかつた。

従来人間の心筋梗塞症は、もつとも恐れられている疾病の一つであつて、これまでは手術の絶対禁忌と考えられていたものである。それでは本実験の結果をいかように解釈すべきであろうか。

剖見所見によると、本実験に使用した心筋梗塞犬6例のうち、2例においては胸壁と、4例においては肺実質と、心筋とが線維性に癒着を生じていた。さき心筋梗塞犬作製の手術においては心膜を切離したが、cardiac tamponadeの発生をおそれて、これを縫着しなかつた。癒着はこのように露出された心筋の部分へ生じたものである。この癒着によつて心筋への血行が補強され、本実験の成績にみられる如く、出血性ショックならびに輸血によく耐えたものではなからうかと考えられる。

冠動脈疾患、たとえば冠不全あるいは心筋梗塞症に対して今日行われている手術に、O'Shaughnessy, 榊原享などの提唱する大網膜移植法、Lezius, Carter等の創案した肺葉心筋縫着術、あるいはBaronofskyらのcardiojejunopexy等の手術があり、別に内胸動脈を心筋内に移植するVinebergの手術があるが、これらの手術の奏功機転と等しい機作が、私の施行した心筋梗塞犬にも生じた結果、手術後40日目に行われた本実験にさいしても、充分な血流補給をなしたものと解される。たしかに本実験施行の前日に採取された心電図では、いずれも全く異常を認められてはいないのである。

四肢の主要動脈の急性損傷にさいして、直ちにこれに随伴する主要静脈幹を結紮すれば、末梢壊疽の発生率が低下するという報告は、Sir Arther Makins (1919)の症例報告をはじめとし、Van Kend, Brooks, Holmans, Pearseらにより相ついで報告され、また実験的にもこれによつて四肢血流の改善されることが証明されている。Van Kendらはこの奏效機転に関して、静脈を結紮することによつて、動脈損傷のために低下した当該区域の血管内血圧が、正常域近くへ上昇する結果であると説明している。この説には、Mc Nealy, Thurston および Theis, さらに Lewis & Reichert らから、それぞれ臨床的ならびに実験的見地からする反論があつて、未だ結論をえていない。

ところが心筋梗塞犬を作るにあたり、私は左冠動脈の前室間下行枝を結紮したが、このさいに随伴する静脈をも同時に結紮した。それゆえこのことが、あるいは

本実験の成績に影響したとも考えられる。事実、Gross らは実験動物において、また Fauteaux らは臨床例において、大心静脈および静脈洞をそれぞれ結紮して心筋に鬱血を生ぜしめ、良効をえたと報告している。これらの人々の結紮部位は、私の行つた場合よりもより心臓側によつており、興味あるところであるから、今後さらに室間前下降枝動脈のみを結紮し、その成績を比較してみたい考である。

Beck は心筋梗塞の大きさをその直径によつて分類し、直径が4cm以上のものを大と定め、2cm以下のものを小として、この中間に位するものを中と分けた。この分類法を本実験の心筋梗塞犬にあてはめると、ショックに耐えて48時間以上生存したものの心筋梗塞の大きさは、中が2例、小が1例であつた。一方、死亡したものでは大が1例であり、小が2例あつた。この事実からみると、心筋梗塞の大きさとショック耐容力との間には、有意の相関関係が成立しえないものと解される。

さて一見健康にみえた壮年者が、突然狭心症の発作を来し、数時間後には心室細動へと発展して死の転機をとることが稀ではない。しかもその剖検にさいしては、きわめて微細な解剖的变化のみしか心臓に見出されないことがある。また、生前に何等の苦痛をも訴えずして高齢に達した人が、剖検によりたまたま心筋に広範囲の線維化を見出されることもある。このように臨床所見と剖検所見とは必ずしも一致するものでないが、これらの事実を併せ考えると、本実験にみられた梗塞の大きさとその意義の把握が容易である。

それでは梗塞の大きさがその臨床症状を一次的に決定するものでないとしたならば、何がこれに關与するのであろうか。

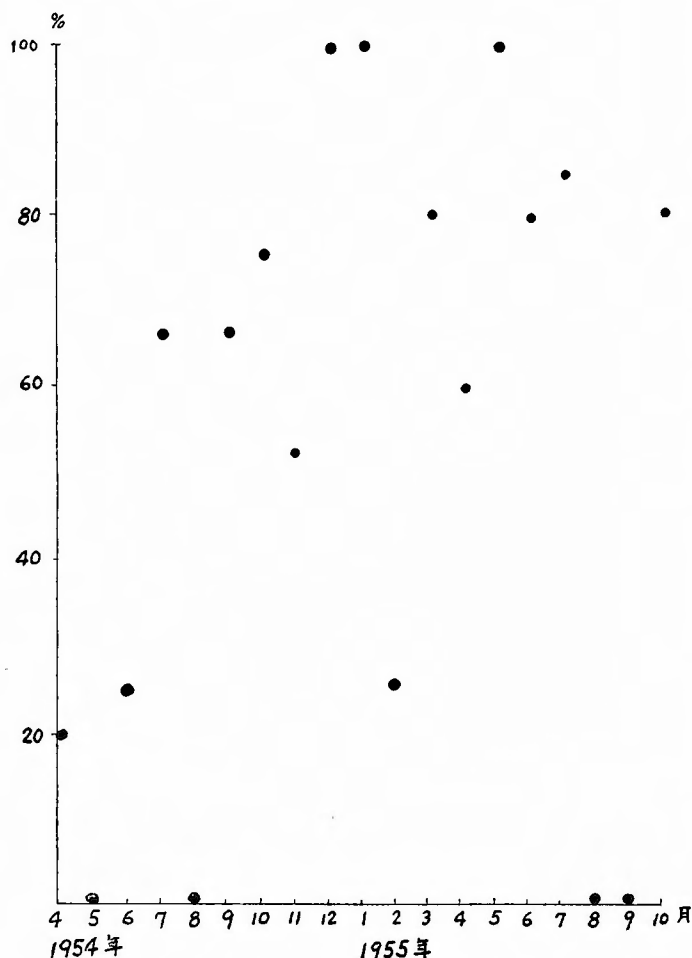
まず第1にあげられるものには神経性因子がある。外来性の神経による心臓の統制機転については、未だ定説をみていない。臨床的にも冠動脈疾患に対して交感神経切除術を推すものと、迷走神経心臓枝の切除を奨めるものとがあり、また Yodice のように交感神経切除術の無効を唱えるものもある。すなわち臨床面からみても、神経性因子の心筋梗塞症に対する関連性は興味深いものがあり、心筋の血流方向やその流量の問題とともに、今後の重要な研究の2面を構成しているものである。

### 3. 生物学におけるデーターの複雑性

一般に現象を同一個体についてくり返して実験することができないとき、あるいは標準的な対照の作成が

図 14

各月 Page 犬高血圧成功率正常犬



困難なとき、われわれは問題を解決する上に推計学を利用し、統計学的に有意な結果を生ぜしめるに充分な例数をくり返して実験する方法をとる。

私は本実験と並行して、約1年半にわたり、約200匹の犬について Page の実験的高血圧犬作製手術を行つたが、高血圧発生の成功率を各月毎に示したのが図14である。ここにいう手術の成功とは、術後血圧が30mm Hg 以上上昇し、その絶対値が170mm Hg 以上となり、しかもそれが3ヵ月以上持続したものをさすことに定める。

はじめは手技に不慣れであつたためか、その成績はよくないが、約半年後には100%の成功率をうる程によくなつた。しかしその後は散発的ながら、急に成績の悪化する月があり、成績がかならずしも恒常的でない。勿論成績に影響すると思われる要因が皆均斉にはたらくように努力したのであつて、結局我々に不可知の要素が作用したものと解さざるをえない。

以上のように、単に例数を多く集めるのみではその価値が少い。そこで実験材料、使用する器具、その性能、実験動物の体重、性、種類、その飼育方法等の均一化を計るとともに、我々の実験手技を精緻にするよう努力すべきである。

文献的には、たとえば犬の冠動脈の大きい枝を結紮した場合の死亡率は、かなり著しい動揺を示し、0%から100%にまでひろがつている。前室間下行枝だけについてみても、Fauteaux の93%、Stautonらの70%、Grossらの53%および Hampson らの47%と異つた値があげられていて、これらの著者は、それぞれ標準的な成績をえるための努力を払つている。たとえば、O'Shaughnessy は実験動物としてはすべて純型の grey hound を使い、Craig はいわゆる test artery の最後に分枝する前の proximal の部を結紮するという制

約を加えた。Leighninger の如きは実験犬につき、すべて流行性肝炎と distemper に対する vaccine の注射を行い、驅虫薬を投与し、しかも実験施行前は少くとも3ヵ月以上、田舎の広い飼育場で放し飼いを行つたとのことである。

このように特別の要因が強くはたらくことを防ぎ、例数を多くとつて標準的な成績をうるようにつとめたのであるが、しかもこのことは実際上にはかなりの困難を伴うものである。

つぎに本実験でとくに私の注意した1事をあげた

い。実験的心筋梗塞犬を作るさい、気管内麻酔に用いるエーテルの使用量を極少量にとどめ、3期1相に達した後は100%の酸素を送り、さらに手術終了後も動物が充分に覚醒するまでこれを持続した。また室間前下行枝の結紮部位を、廻旋枝との分岐から1cm以内の末梢になるように定め、結紮後30分間は創の上部を生理食塩水ガーゼで掩い、その間開創器をとり外したり、胸壁を縫いはじめるとか、あるいは動物を移動させたりすることは一切行わなかった。これは手技を一定ならしめるとともに、一つは前下行枝結紮直後の心筋に対して、神経性刺激を排除するように努めたためであつた。前述のとおり冠動脈不全や心筋梗塞例では、実験的にも、臨床的にも、その病理解剖像と臨床症状もしくは死亡率とが必ずしも並行せず、また冠動脈閉塞直後の心筋は体外性刺激に対してきわめて鋭敏で、反射性の血管収縮、心室細動ひいては死に陥り易い。これらの点を考慮して心筋梗塞犬作製にはより標準的な方法として、私は前記の方法を採用した次第である。

#### 4. 出血性ショック時における循環時間、循環血液量の変動と予後との相関

出血性ショックを動物におこさせたときの循環血液量と循環時間との変動は上記の成績のとおりであるが、ここにはさらに、治療としての輸血を行つたさいの予後との関連性を検討したい。

まず、表2, 3, 4, からそれぞれ

A) 循環血液量 I, II およびその比

B) 末梢循環時間 I, III およびその比

C) 総出血量

D) 第一次輸血量およびこれのCに対する比

E) 生存率

などを抽出して、正常犬について表5、高血圧犬について表6、心筋梗塞犬については表7を作ることができ

る。表5をみると、ショックならびに輸血に耐えた犬では、術前の循環血液量Iが全体の平均値より高いものが4例あり、drastic shock 時の測定値IIが平均値より高いものも4例である。これらではさらにIIのIに対する比率、換言すればショック時の循環血液量の減少率が少くて平均値より高い値を示している。これらの関係を図示すると、図15のようになる。

末梢循環時間(表5)については、術前の循環時間測定値Iは生存5例中4例が平均値より少く、またシ

表5 循環時間・循環血液量の変動と予後との関係(1)

正 常 犬

犬の 番号	体 重 kg	性	A			B			C		D		E
			循環血液量			末梢循環時間 sec			總出血量		第一次出血量		
			(I)	cc/kg (II)	% (III/I)	(I)	(III)	(Ⅳ/I)	cc	cc/kg	0/c	%	
1	8.2	♀	104	57	75	8	30.5	3.8	380	46	265	70	+
2	10.4	♂	86	47	55	11	33	3	510	49	510	100	(12)
3	10.5	♂	94	58	62	9.7	14	1.4	640	61	290	45	+
4	11.0	♂	82	-	-	9.5	-	-	-	-	-	-	-
5	11.2	♀	105	51	48	7	39	5.6	760	68	530	70	(6)
6	11.5	♀	69	40	58	8	32	4	390	34	195	50	+
7	15.0	♂	74	41	56	11	41.5	2.8	570	38	370	65	(3)
8	15.5	♂	97	62	64	9	25	3.6	820	53	730	90	+
9	16.0	♀	110	74	67	4.5	43	9.1	800	50	800	100	(1)
10	17.5	♀	88	-	-	8.5	-	-	-	-	-	-	-
11	20.8	♀	92	57	62	8	39	4.9	1330	64	730	70	+
12	21.0	♂	92	61	67	7	38	5.4	1250	59	1120	90	(22)
平均	14.0		91.2	55	60.3	8.2	33.5	4.1	744	52	566	75	41.7%

表6 循環時間・循環血液量の変動と予後との相関(2)

高 血 圧 犬

犬の 番号	体 重 kg	性	A			B			C		D		E
			循環血液量 cc/kg			末梢循環時間 Sec			總出血量		第一次 輸血量cc		
			(I)	(II)	$\frac{\text{III}}{\text{II} \times \text{I}}$	(I)	(III)	$\frac{\text{IV}}{\text{III} \times \text{I}}$	cc	cc/kg	D/c	%	
Goldblatt法	1	♂	92	-	-	16	-	-	-	-	-	-	-
	2	♀	87	-	-	20.5	-	-	-	-	-	-	-
	3	♂	95	52	55	8	34	4.3	1020	52	1020	100	(2)
Page法	4	♀	104	68	65	12	39	3.3	630	49	410	65	+
	5	♀	83	-	-	24	-	-	-	-	-	-	-
	6	♂	93	43	46	18.5	35	1.9	1190	58	890	75	(0)
Victor法	7	♂	97	55	57	16.5	33.5	2.0	560	55	300	55	+
	8	♀	86	-	-	9	-	-	-	-	-	-	-
	9	♂	88	-	-	14	-	-	-	-	-	-	-
平均			91.6	54.5	55.7	15.4	35.4	2.8		53		73.8	22.2%

表7 循環時間・循環血液量の変動と予後との相関(3)

心 筋 梗 塞 犬

犬の 番号	体 重  kg	性	A			B			C		D		E
			循環血液量 cc/kg			末梢循環時間 Sec			總出血量		第一次 出血量 cc	總出血量 の比 %	
			(I)	(II)	(II) / (I)	(I)	(III)	(III) / (I)	cc	cc/kg			
1	10.5	♀	99	63	64	9	24	2.7	560	53	420	75	+
2	13.0	♂	92	59	64	9	38	4.2	730	56	660	90	(2)
3	14.8	♀	107	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-
4	16.3	♂	110	71	65	9	30	3.3	1030	63	360	35	+
5	17.5	♀	80	38	47.5	12	39	3.3	890	51	890	100	(3)
6	21.5	♂	98	60	61	8	30	3.8	1250	58	750	60	+
平均	16.6		97.5	58.2	60	9.2	34	3.4		56		72	50%

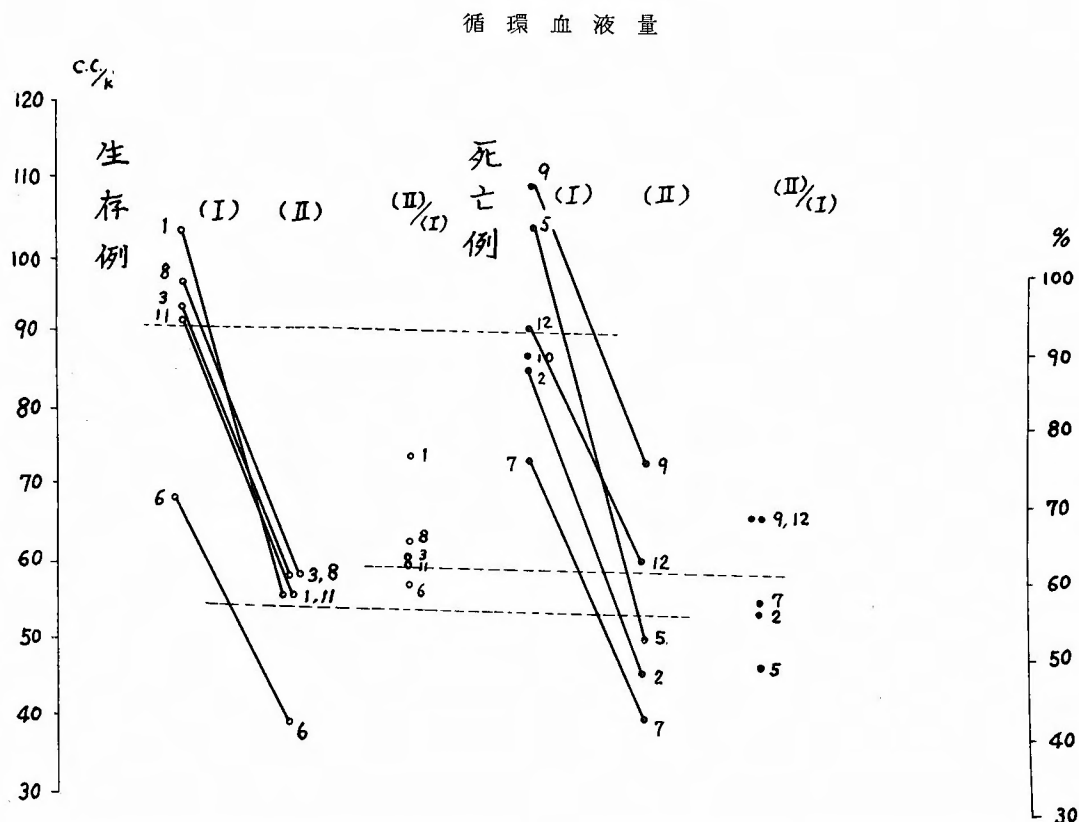
ショック時における測定値Ⅱは4例において平均値より少くなっている。さらにⅢのⅠに対する比率、換言すると末梢循環時間の遅延率は、これまた4例において平均値より小さくなっており、これらの関係を図示すると、図16のようになる。

総出血量(表5)については、体重毎kg当の出血量は生存5例中2例のみが平均値より少く、他の3例では逆に出血量が平均値より大きくなっている。そこ

でショックに耐えたものと48時間以内に死亡したものについて、別個に体重毎kg当出血量の平均値を出してみると、それぞれ52.8ccおよび51.6ccとなつた。これをみると生存したものの出血量が少いというのではなくて、少しの差ではあるが、むしろ大きい値をとることになる。

総出血量に対する第一次輸血量の比は、出血量の何%を輸血すれば、血圧が正常値まで復帰しうるかを意

図15 循環血液量の変動



味するものであるが、これは生存5例中4例がいずれも平均値の75%より少い。この関係を図示すると図17のとおりである。

以上を総括するとつぎのようにいえる。

1. 出血性ショックの前後における循環血液量の測定値、ならびにショック後値の前値に対する比率が大きいものは生存率がよい。

2. 出血性ショックの前後における末梢循環時間の測定値、ならびにショック後値の前値に対する比率が小さいもの程、その生存率がよい。

3. 第一次輸血量の総出血量に対する比率が小なるもの程、生存率がよい。

つぎに総出血量と生存率との関係については、本実験では一見常識と相反する結果をえている。

表6ならびに表7を検討すれば、ここに述べた関係は高血圧犬や心筋梗塞犬についても大体成立しうることがわかる。

それでは出血性ショックにさいして、この3つの項目を検討すれば生体の予後を判定しうるかどうか。別

表よりして、実際にはこれらの項目の1つのみについてはよい成績を示すものでも、予後のよくないものが見出されるが、3項目についてすべて成績のよいものはいずれもその予後がよかった。それゆえ3項目を総合して検討すれば、予後判定の根拠がえられるものと考えられる。

#### 5. 輸血の量、速度および経路の問題

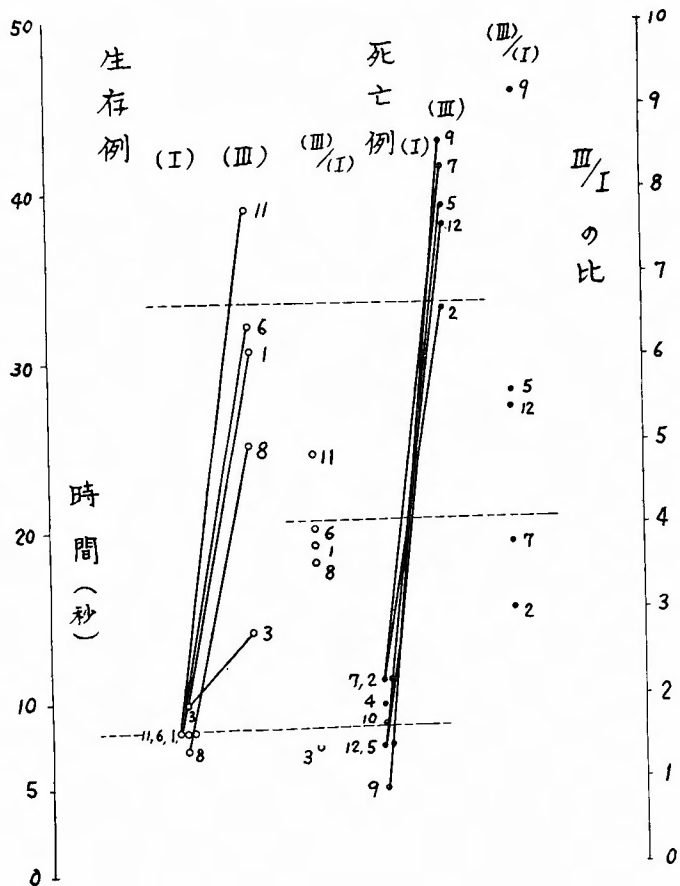
Melrose & Shackmanは理論的に考えて、輸血の量と速度とは失血の量と速度とに等しくあるべきであつて、失血量の大小や速度の緩急には無関係にこのことが成立するとしているが、しかも実際には、失血の量と速度とはその近似値を推定しうりだけであるから、これらの推定値のみに頼らず、患者の輸血輸液に対する反応の基礎にすべきであると主張している。

現在われわれの臨床に用いている静脈内持続点滴注入瓶の高さは、患者の頭位よりも普通4呎の高さにおかれて、その栓を最大に開くと毎分当り生理食塩水ならば125cc、血液ならば70ccずつを静脈内へ送り出される。



図16 循環時間の変動

末梢循環時間



Riddel によつて考案された rotary pump を用いるならば血液を毎分 350cc ずつ送入できて、人体には何等障害を与えないとのことである。しかもこれによつて動脈内へも静脈内へと同様に輸液を行うことができる。

現今では一般に、急速注入は往時に考えられていたほど危険のないものとされており、毎分 350cc を輸血しても心搏出量の増加は 9% に過ぎず、しかも急性出血時には心搏出量が低下するので、心臓は急速大量の輸血によく耐えるものと解されている。しかし血液量が正常値を超えた場合、とくに心臓に障害のあるときには、やはり大量輸血は危険である。輸血を中止すべき指標の 1 つとして注目すべきは頸静脈圧の上昇であ

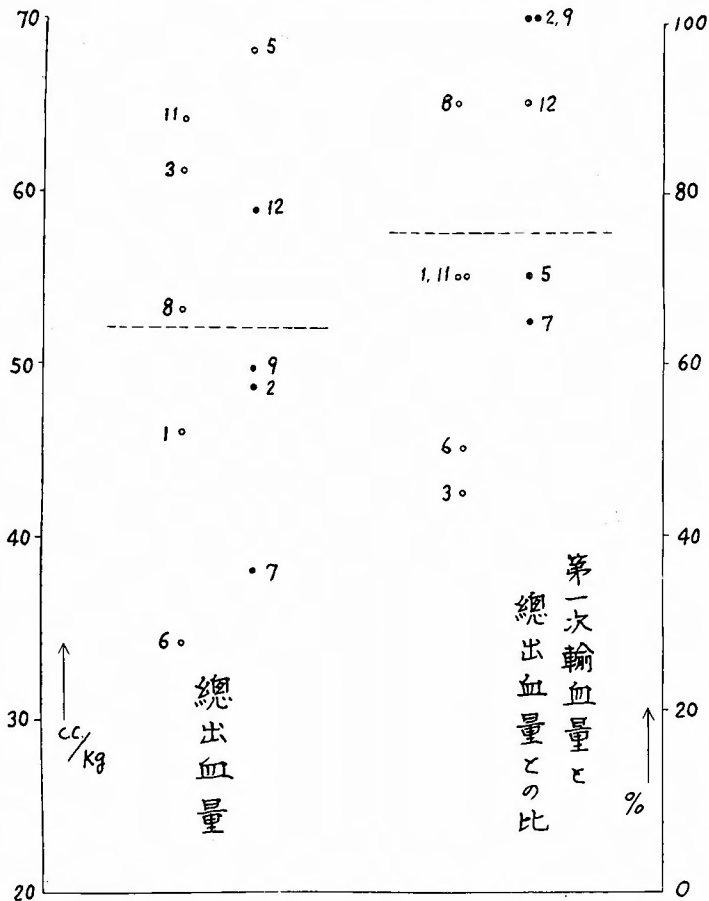
つて、臨床的にはその虚実の工合をしらべるのがよいとされている。

Glasser & Page は犬について出血性ショックをおこさせ、ついで動脈内輸血により動物を回復せしめたが、その注入量としては失血量の 70% までは急速、すなわち毎分 130 cc の速度で注入する方法をとつたところ、前の全量を急速に注入する場合に較べて、生存率が著しくよくなることを見出した。もともと失血のために代償性血管収縮のおこっている動物に大量の輸血を行うと、心活動の異常、右心、肺の鬱血、ひいては心不全をおこす危険がある。私は本実験における出血性ショック犬に輸血を行うにさいしては、その速度を毎分 100cc と定め、血圧が 100mm Hg に上昇するまではこの速度を維持した。そしてこの時までの輸血量を第一次輸血量と定義したが、この量の総出血量に対する比は正常犬では 75%、高血圧犬では 73.8%、心筋梗塞犬では 72% となっており、Glasser らの実験値よりも一般に大きい値をとっている。私はこの輸血速度の原則を守ることによつて、輸血中動物の死亡を高血圧犬の 1 例を除いて、全くこれを認めなかつたものである。

Melrose らはこの Glasser らの輸血速度の原則を臨床に応用すべきことを主張しており、失血量の 70% は急速に輸血し、ついで徐々に患者の反射性血管収縮がとれてゆくのに応じて、残量を輸血すべきであると述べている。この際の指標となるものは患者の皮膚の蒼白、厥冷感のとれてゆくことであるというが、私も本実験の経験からこの説に賛意を表したい。

従来の静脈内輸血法では到底救済見込みがないと解される患者の生命を助ける緊急の手段として、Kohlstead が動脈内輸血を提案したのは 1943 年のことであるが、Seely, Ziccardi および Robertson らは臨床的あるいは実験的にその效用を賞賛している。これらの人々が動脈内輸血の利点として列挙しているのは以

図17 出血量および輸血量との関係



1. 正常犬について標準出血性ショックをおこさせた上で、 $P^{32}$ を用いる全血放射能測定による直接法で循環血液量を、また oximeter Evans blue 法を用いて循環時間を測定し、ショック前後における変化を追及した。

2. Goldblatt 法、Page 法および Victor 法によつて実験的高血圧犬を作製し、これらについても正常犬と同様の実験を行つた。

3. 犬の左冠動脈前下行枝の結紮を行つたところ、その70%が死亡したが、術後40日以上生存したものについて上記と同様の出血性ショックの実験を行つた。

4. 正常犬についてはショック前の平均値として、循環血液量 91.2cc/kg、肺循環時間11秒、全身循環時間 19.2秒、末梢循環時間 8.2秒なる値をえた。

上記の数値に較べて、心筋梗塞犬の循環血液量は僅かに大きく、また高血圧犬では循環時間、とくに末梢循環時間の延長が著しい。

5. 正常犬の moderate shock および drastic shock 時における

循環時間の増加は著しく、とくに末梢循環時間は術前値に較べてそれぞれ3倍および4倍強となつた。しかもこの2つの平均値の間には推計学的に有意の差が認められる。

これに較べると肺循環時間の延長ははるかに少く、それぞれ術前値の1.17倍および1.39倍となつたにすぎない。

6. ショック時における循環血液量測定の理論的根拠について述べた。

本法によると正常犬の循環血液量はショック成立後には、平均して術前値の60.3%に減少している。

7. ショック犬について動脈内輸血を行い、その予後をしらべたところ、術後48時間以上の生存率は正常犬41.7%、高血圧犬22.2%、心筋梗塞犬では50%を示した。

8. つぎに挙げる3つの条件がよいもの程、ショックの予後が良好であつた。

下の4点である。

i) 脳、延髄への血行が速かに回復するゆえ、諸中枢とくに呼吸中枢を刺戟、興奮せしめるのに役立つ。

ii) 冠動脈圧を上昇せしめ、心機能を改善する上に良効がある。

iii) Sinoaortic receptor の刺戟によつて、末梢血管が拡大し、組織の新陳代謝が促進される。

iv) Cardiac out-put が増加するとともに、肺における鬱血がとれる。

しかし現在ではこの説を疑問視するもののがかなり多く、静脈内輸血に対する動脈内輸血の優越性は一時ほど重要視されない傾向にある。しかも最近に行われた多数の人々の実験によると、もし出血に対する輸血の速度と量とを等しくするならば、輸血の効果の上には大差を認めえないとのことであつて、私も今後この問題についてさらに検討を加えてみたい考である。

## 第6章 総括ならびに結論

i) 出血性ショック前後における循環血液量の測定値ならびに後者の前者に対する比率が大きいこと、

ii) 出血性ショック前後における末梢循環時間の測定値ならびに後者の前者に対する比率が小なること、

iii) 第一次輸血量の総出血量に対する比率が小なることなどである。

9. 心筋梗塞犬はショックおよび輸血によく耐えた。すなわち正常犬と比較して何等の遜色を認めえなかつた。

10. 心筋梗塞の大きさとショック耐容力との間には並行関係がみられない。

11. 血圧が 100mm Hg に達するまでは、毎分100cc の高速、大量輸血を行つたが、高血圧犬の 1 例を除く他の全例において障害をみとめなかつた。

たゞしこのさいの輸血量と総出血量との比は 72~75 % である。

#### 謝 辞

稿を終るに臨み、終始一貫御指導と御校閲を賜つた白羽弥右衛門教授に深甚な感謝を捧げる。さらに有益な御指導と示唆を与えられた原田直彦助教授をはじめ白羽外科学教室全員の御協力に対して厚く感謝する。就中著者と日夜労苦をともしにお分ち下さつた川畑、徳永、黒岩、中村、水谷、海本、成川、辻岡、辻田、青柳、石田の諸氏に深くお礼を申し上げたい。

放射性物質の取り扱いについては、本学の生物物理化学研究室西協助教授、河合講師、さらに婦人科学教室山田助教授の御指導、御助言を辱うした。謹んで謝意を表する。

なお本論文の要旨は昭和31年4月1日第20回日本循環器学会総会ならびに昭和31年6月16日第8回中部日本整形外科災害外科学会においてそれぞれ発表した。

#### 文 献

1) Abbott, W. E., and R. C. Mellors: Total Circulating Plasma Proteins in Surgical Patients with Dehydration and Malnutrition, *Arch. Surg.*, **46**; 163, 1943. 2) Aldrich, E. M., and C. B. Morton: Intra-arterial Transfusion, *Surgical Forum. Amer. College of Surgeons*, 503. Philadelphia. W. B. Saunders & Co., 1950. 3) Azarnoff, D. F., et al.: A Comparison of the Number of Circulating Blood Cells in Different Parts of Circulatory System, *Science*, **113**; 363, 1951. 4) Bakst, A. A., et al.: Arterialization of the Coronary Sinus in Occlusive Coronary Artery Disease, *J. Thorac. Su-*

*rg.*, **29**; 188, 1955. 5) Barnard, H.: The Action of Morphin, Ammonia, and Hydrocyanic Acid upon the Volume of the Heart as Recorded by a Cardiometer, *J. Physiol.*, **22**; 17, 1897. 6) Baronofsky, I. D., et al.: Cardiojejunopexy for Coronary Artery Disease, *Surgery*, **39**; 3, 1956. 7) Barratt, J. O. W., and W. Yorke: A Method of Estimating the the Total Volume of Blood Contained in the Living Body, *Roy. Soc. London Proc.*, **81**; 381, 1909. 8) Beattie, E. J., et al.: Experimental Studies with Intra-Arterial Transfusion, *Surgery*, **31**; 411, 1952. 9) Beck, C. S.: Revascularization of the Heart, *Ann. Surg.*, **128**; 1948, 854. 10) Beck, C. S.: Coronary Artery Disease, *J. A. M. A.*, **147**: 1726, 1951. 11) Beling, C. A., et al.: Blood Volume and Other Determinations in Preoperative and Postoperative Care, *Surg. Gynec. Obst.*, **87**; 163, 1947. 12) Beling, C. A., et al.: Blood Volume Determinations in Surgery, *Surg. Gynec. Obst.*, **90**; 686, 1950. 13) Belk, W. P., and F. W. Sunderman: Survey of Accuracy of Chemical Analysis in Clinical Laboratories, *Am. J. Clin. Path.*, **17**; 853, 1947. 14) Bellis, C. J.: Effect of Cyanide on Primary Muscle Types, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **50**; 21, 1934. 15) Bernthal, T.: Chemo-reflex Control of Vascular Reactions Through the Carotid Body, *Am. J. Physiol.*, **121**; 1, 1939. 16) Blum, L., et al.: Technic of Experimental Coronary Sinus Ligation, *J. Thoracic Surgery*, **5**; 552, 1936. 17) Blumgart, H. L. et al.: Studies on the Velocity of Blood Flow. I. The Method Utilized, *J. Clin. Investigation*, **4**; 1, 1927. 18) Blumgart, H. L., et al.: Studies on the Velocity of Blood Flow. VI. The Method of Collecting the Active Deposit of Radium and its Preparation for Intravenous Injection, *J. Clin. Investigation*, **4**; 389, 1927. 19) Blumgart, H. L.: The Velocity of Blood Flow in Health and Disease. *Medicine*, **10**; 1, 1931. 20) Blumgart, H. L., et al.: Studies in the Relation of the Clinical Manifestations of Angina Pectoris, Coronary Thrombosis, and Myocardial Infarction to the Pathologic Findings, *Am. Heart J.* **19**; 1, 1940. 21) Borden, C. W., et al.: Studies of the Pulmonary Circulation, *J. Clin. Investigation*, **28**; 1138, 1949. 22) Bornstein, A.: Ueber die Messung der Kreislaufzeit in der Klinik, *Behandlungen des Kongresses f. innere Medizin.*, **29**; 457, 1912. 23) Brockman, H.: Ein Beitrag zur Frage der Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge beim normalen lebenden Menschen,

Ztschr. f. d. ges. exper. Med., **87**; 208, 1933.

24) Brooks, B.: Surgical Application of Therapeutic Venous Obstruction, Arch. Surg., **19**; 1, 1929. 25) Brooks, B., et al.: Simultaneous Ligation of the Vein and Artery, J. A. M. A., **80**; 1678, 1923. 26) Carter, B. N., et al.: An Experimental Study of Collateral Coronary Circulation Produced by Cardiopneumotomy, Surgery, **25**; 483, 1949. 27) Chapin, M. A., and J. F. Ross: The Determination of the True Cell Volume by Dye Dilution, by Protein Dilution, and with Radioactive Iron, Am. J. Physiol., **137**; 447, 1942. 28) Clark, J. H., et al.: Chronic Shock, Problem of Reduced Blood Volume in Chronically Ill Patient, Ann. Surg., **125**; 618, 1947. 29) Courmand, A., et al.: Studies of Circulation in Clinical Shock, Surgery, **13**; 964, 1943. 30) Cybulsky, N.: Die Bestimmung der Stromgeschwindigkeit des Blutes mit Photohaemotachometer, Arch. f. d. ges. Physiol., **37**; 382, 1885. 31) Dawson, A. B., et al.: Blood Volume Studies. Am. J. Physiol., **51**; 232, 1920. 32) Delorme, E. J., et al.: Studies of the Circulation in Hemorrhagic Shock by Means of Erythrocytes Labelled with Radio-Phosphorus, Quarterly J. Exper. Physiol., **37**; 107, 1952. 33) Deyrup, I. J.: Circulatory Changes Following the Subcutaneous Injection of Histamine in Dogs, Am. J. Physiol., **142**; 158, 1943. 34) Dogiel, J.: Die Ausmessung der stromenden Blutvolumens. Mathematisch-Physische Classe, **19**; 200, 1867. 35) Ebert, R. V.: Studies of the Pulmonary Circulation. I, J. Clin. Investigation, **28**; 1134, 1949. 36) Edmonds, C. W.: The Influence of Digitalis, Strophanthus, and Adrenalin Upon the Velocity of the Blood Current, Am. J. Physiol., **18**; 129, 1907. 37) Eppinger, H.: Ueber eine eigentuemliche Hautreaktion hervorgerufen durch Ergamin, Wien med. Wehnschr., **63**; 1414, 1913. 38) Erlanger, J.: Blood Volume and Its Regulation, Physiol. Rev., **1**; 177, 1921. 39) Evans, C. L.: Observations on Cyanide Anoxemia, J. Physiol., **53**; 17, 1919. 40) Evans, E. L., et al.: Studies on Traumatic Shock Ann. Surg., **119**; 64, 1944. 41) Fauteux, M.: Experimental Studies of the Surgical Treatment of Coronary Disease, Surg. Gynec. & Obst., **72**; 1003, 1941. *ibid.*, **71**; 1940, 151. 42) Fauteux, M.: Results of the Denervation of Coronary Arteries, Mem. Acad. Chir., **74**; 528, 1948. 43) Fine, J.: Shock. Advances in Surgery., **1**; 1, 1949. New York, Interscience Publishers Inc. 44) Fishberg, A. M., et al.:

Measurement of Circulation Time with Saccharin, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **3**; 651, 1933. 45) Franck, O., and W. Alwen: Kreislaufstudien am Roentgensschirm., Muenchen. Med. Wehnschr., **57**; 950, 1910. 46) Frimann-Dahl, J.: Postoperative Roentgenuntersuchungen I, Acta chir. Scandinav., **76**; 5, 1935. 47) Garamella, J. J., et al.: Modified Cardiopneumotomy Employing Segmental Resection; An Experimental Method with Directional Flow Studies, Surgery, **39**; 574, 1956. 48) Gargill, S. L.: The Use of Sodium Dehydrocholate as a Clinical Test of the Velocity of Blood Flow, New England J. Med., **269**; 1089, 1933. 49) Gasser, H. S., et al.: The Mechanism of Stimulation of the Medullary Centers by Decreased Oxidation, J. Pharmacol. & Exper. Therap., **5**; 239 1913. 50) Geppert, J.: Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung, Ztschr. f. Klin. Med., **15**; 208, 1889. 51) Gibson, J. G., and W. A. Evans: Clinical Studies of Blood Volume, J. Clin. Invest., **16**; 301, 1937. 52) Glasser, O., and I. H. Page: Experimental Hemorrhagic Shock; A Study of Its Production and Treatment, Am. J. Physiol., **154**; 297, 1948. 53) Goldblatt, H., et al.: Studies of Experimental Hypertension, J. Exper. Med., **59**; 347, 1934. 54) 権藤他 (九大): アセチルコリン静注による循環時間測定について, 日本循環器学誌 **16**; 79, 1952. 55) Graff, S., and H. T. Clarke: Determination of Plasma Volume I. The Dye Method, Arch. Int. Med., **48**; 808, 1931. 56) Gregersen, M. I., et al.: Plasma Volume Determination with Dyes, Errors in Colorimetry, Am. J. Physiol., **113**; 54, 1935. 57) Gregersen, M. I.: A Practical Method for the Determination of Blood Volume with the Dye T-1824, J. Lab. Clin. Med., **29**; 1266, 1944. 58) Griesbach, W.: Eine Klinisch Brauchbare Methode der Blutmengenbestimmungen, Deutsche Med. Wehnschr., **47**; 1289, 1921. 59) Greene, C. W.: The Nerve Control of the Coronary Vessels with New Experimental Evidence for the Pathways of Efferent Constrictor and Dilator Neurones in the Dogs, Am. J. Physiol., **113**; 361, 1951. 60) Hahn, P. F., et al.: Red Cell Volume, Circulation and Total, as Determined by Radioiron, Science, **93**; 87, 1941. 61) Hahn, L., and G. Hevesy: A Method of Blood Volume Determination. Acta Physiol. Scandinav., **1**; 3, 1940. 62) Hahn, P. F., et al.: Red Cell and Plasma Volumes as Determined by Radio-Iron and by Dye, J. Exper. Med., **75**; 221, 1942. 63) Haldane, J., and J. L. Smith:

The Mass and Oxygen Capacity of the Blood in Man, *J. Physiol.*, **25**; 331, 1899.

64) Hamilton, A. S., et al.: Hemorrhagic Shock, *Am. J. Physiol.*, **150**; 641, 1947. 65) Hampson, L. G., et al.: A Comparison of Intra-arterial and Intra-venous Transfusion in Normal Dogs with Experimental Myocardial Infarction, *Ann. Surg.*, **140**; 56, 1954. 66) Harmer, L., and K. E. Harris: Observations on the Vascular Reactions in Man in Response to Histamine, *Heart*, **13**; 381, 1926. 67) 林, 大谷: ブドウ糖による循環時間の測定, *岡山医学雑誌*, **41**; 2093, 1929. 68) Heilmeyer, L., und G. Riemschneider: Gleichzeitige Bestimmung von Blutmenge, Blutstroemungsgeschwindigkeit, bei Blut- und Kreislaufkranken, *Verhandl. d. deutsch. Gesells. f. inn. Med.*, **42**; 232, 1930. 69) Heilmeyer, L.: Das Verhalten des Kongorots zu den Serumkolloiden, *Biochem. Ztschr.*, **212**; 430, 1929. 70) Hering, E.: Versuche ueber einige Momente, Die auf die Schnelligkeit des Blutlaufs Einfluss haben, *Arch. f. physiol. Heilkunde*, **12**; 112, 1853. 71) Hertzmann, A. B., and R. Gesell: The Regulation of Respiration. XII, *Am. J. Physiol.*, **82**; 608, 1927. 72) Hevesy, G., and K. Zerahn: Determination of the Red Corpuscle Content, *Acta Physiol. Scandinav.*, **4**; 376, 1942. 73) Hevesy, G., et al.: The Red Corpuscle Content of the Circulating Blood Determined by Labelling the Erythrocytes with Radiophosphorus, *Acta med. Scandinav.*, **116**; 561, 1944. 74) Hirschsohn, J., and H. Mandel: Notiz zur Kenntnis der Haemodynamik beim Pneumothorax, *Beitr. z. Klin. d. Tuberk.*, **49**; 64, 1922. 75) Holden, W., et al.: Myocardial Intolerance to Excessive Blood Transfusion, *Surgery, Gynec. & Obst.*, **90**; 455, 1950. 76) Holman, E., et al.: Ligation of Proximal to Site of Ligation of Artery, *J. A. M. A.*, **80**; 909, 1927. 77) Kahler, H.: Ueber Veraenderungen der Blutverlaufszeit, *Wien. Arch. f. inn. Med.*, **19**; 1, 1929. 78) Keith, N. M., et al.: A Method for the Determination of Plasma and Blood Volume, *Arch. Int. Med.*, **16**; 547, 1915. 79) Kelly, F. J., et al.: Blood Volume Determination on the Human Red Cells Containing Radioactive Phosphorus ( $P^{32}$ ) and with Pure Human Albumin, *J. Clin. Investigation*, **27**; 795, 1948. 80) Klein, O., and J. Heinemann: Zur Messung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes beim Menschen, *Zentralbl. f. inn. Med.*, **50**; 490, 1929. 81) Koch, E.: Stromgeschwindigkeit des Blutes, *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, **140**; 39, 1922. 82) Kayser, H. W.:

Bestimmung der Zirkulierenden Blutmenge vor und nach der Geburt mit Hilfe von Radioaktiven Phosphor, *Arch. f. Gynec.*, **182**; 529, 1953. 83) Korth, J., und H. Heinbein: Vergleichende Experimentelle Untersuchungen ueber die Kreislauffuellende Wirkung Verschiedener Blutersatzmittel, *Langenbeck's Arch. u. Dtsch. Z. Chir.*, **278**; 36, 1954. 84) Lee, F. W., and G. H. Whipple: Blood Volume Studies; Plasma Volume as Determined by Hemoglobin Injection, *Am. J. Physiol.*, **56**; 328, 1921. 85) Leighniger, D. S., et al.: Revascularization of the Heart by Anastomosis between Aorta and Coronary Sinus, *Ann. Surg.*, **140**; 668, 1954. 86) Le Roy, G. V., et al.: The Sudden Death of Patients with Few Symptoms of Heart Disease, *J. A. M. A.*, **117**; 2019, 1941. 87) Leschke, E.: Kreislaufzeit und Blutgeschwindigkeit, *Muenchen. Med. Wehschr.*, **78**; 2117, 1931. 88) Lewis, M., and J. Reichert: Collateral Circulation in Thrombo-angitis Obliterans; Indication for Ligation of Femoral Artery First Distal to Profunda, *J. A. M. A.*, **87**; 302, 1926. 89) Lezius, A.: Die anatomische u. Funktionelle Grundlagender kuenstlicher Blutversorgung des Herzmuskels durch die Lunge bei Coronalarterien Verschluss, *Arch. Klin. Chir.*, **191**; 1938. 90) Loevenhart, A. S., et al.: The Determination of the Circulation Time in Animals and Man, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **15**; 246, 1920. 91) Makins, Sir Arthur: Gun-Shot Injuries to the Blood Vessels; New York, William Wood & Company, 1919. 92) Manning, G. W., et al.: Reflex Coronary Spasm Following Sudden Occlusion of Other Coronary Branches, *Arch. Med.*, **64**; 661, 1939. 93) 松岡; ズルファミンによる循環時間の測定, *海軍軍医会誌*, **33**; 2, 1944. 94) McEachern, C. G., et al.: Effect of Sudden Occlusion of Coronary Arteries Following Removal of the Cardiosensory Pathways, *Arch. Int. Med.*, **65**; 661, 1940. 95) Meek, W. J., et al.: Blood Volume, *Am. J. Physiol.*, **47**; 302, 1918. 96) Melrose, W. J.: Fluid Mechanics and Dynamics of Transfusion, *Lancet*, **260**; 1144, 1951. 97) Milch, E., et al.: Experimental Prevention of Sudden Death from Acute Coronary Artery Occlusion in the Dog, *Am. Heart J.*, **50**; 483, 1955. 98) Mukherjee, S. R.: Pulmonary and Peripheral Circulation Times in Hemorrhagic Shock, *Lancet*, **260**; 1041, 1951. 99) Mukherjee, S. R. and S. Rowlands: A Direct Method of Measureing the Circulating Blood Volume, *Lancet*, **261**; 98, 1951.

- 100) Nicholson, J. W., et al.: A Method for Continuous Recording of Evans Blue Dye Curves in Arterial Blood, and its Application to the Diagnosis of Cardiovascular Abnormalities, *J. Lab. & Clin. Med.*, **37**; 353, 1951. 101) Noble, R. P., and M. I. Gregersen: Blood Volume in Clinical Shock, *J. Clin. Investigation*, **25**; 158, 1946. 102) Nylin, G., and S. Hedlund: Weight of Red Blood Corpuscles in Heart Failure Determined with Labelled Erythrocytes During and after Decompensation, *Am. Heart J.*, **33**; 770, 1947. 103) O'Shaughnessy, L.: Surgical Treatment of Cardiac Ischemia, *Lancet*, **1**; 185, 1937. 104) O'Shaughnessy, L.: An Experimental Method of Providing a Collateral Circulation to the Heart, *British J. Surg.*, **23**; 665, 1936. 105) Page, I. H.: A Method for Producing Persistent Hypertension by Cellophane, *Science*, **89**; 273, 1939. 106) Page, I. H.: The Production of Persistent Arterial Hypertension by Cellophane Perinephritis, *J. A. M. A.*, **113**; 2046, 1939. 107) Parade, G. W.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage Koronalarunterbindung, *Arch. experim. Path. u. Pharmacol.*, **163**; 243, 1932. 108) Parkins, W. M., et al.: Dextran, Oxypolygelatin and Modified Fluid Gelatin as Replacement Fluids in Experimental Hemorrhage, *Am. J. Physiol.*, **173**; 403, 1953. 109) Parson, W. H.: Blood Transfusion, *Surg. Gynec. & Obst.*, **102**; 241, 1956. 110) Pease, H. E.: A New Explanation of the Improved Results Following Ligation of Both Vein and Artery, *Ann. Surg.*, **86**; 850, 1927. 111) Ravdin, I. S.: Collective Review; Shock, Fluids, and Electrolytes, 1905-1955. *Surg. Gynec. & Obst.*, **100**. 101, 1955. 112) Reeve, E. B., and N. Veall: A Simplified Method for the Determination of Circulating Red Cell Volume with Radioactive Phosphorus, *J. Physiol.*, **108**; 12, 1949. 113) Reeve, E. B.: Use of Radioactive Phosphorus for the Measurement of Red Cell and Blood Volume. *British Med. Bull.*, **8**; 181, 1952. 114) Reid, A. F., and M. K. Orr: A Rapid Method for Determining Blood Volumes by the Use of  $P^{32}$  Labelled Red Cells, *J. Clin. Invest.*, **29**; 313, 1950. 115) Robb, G. P., and S. Weiss: A Method for the Measurement of the Velocity of the Pulmonary and Peripheral Venous Blood Flow in Man, *Am. Heart J.*, **8**; 650, 1932. 116) Robertson, R. L., et al.: Intra-arterial Transfusion, *Surg. Gynec. & Obst.*, **87**; 695, 1948. 117) 柳原享; 狭心症の心臓大網移植療法, 岡山医学会雑誌, **50**; 828, 1938. 118) Stanton, P., et al.: The Effect of Ablation of the Surface of the Heart upon Intercorony Communications, *Am. Heart J.*, **22**; 529, 1941. 119) Seeley, S. F.: Intra-arterial Blood Transfusion, *Am. J. Surg.*, **78**; 733, 1949. 120) Seyderhelm, R., and W. Lampe: Die Blutmengebestimmung und ihre klinische Bedeutung, *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.*, **27**; 245, 1925. 121) 塩谷他 (東大): 血液循環時間の測定について (第2報), 日本循環器学誌, **16**; 79, 1952. 122) Smith, F. M.: The Ligation of Coronary Arteries with Electrocardiographic Study, *Arch. Int. Med.*, **22**; 8027, 1918. 123) Smith, H. P.: Studies on Vital Staining, *J. Exper. Med.*, **51**; 369, 1930. 124) Smolik, E. A., et al.: Blood Volume Changes in Cases of Cerebral Trauma as Determined by Radioactive Isotopes, *Surg. Gyn. Obst.*, **102**; 263, 1956. 125) Sunderman, F. W.: The Measurement of Serum Volume, *J. Biol. Chem.*, **109**; 1935. 126) Thompson, O. W.: The Effect of Posture upon the Velocity of Blood Flow in Man, *J. Clin. Invest.*, **5**; 605, 1928. 127) 田中他: 腰椎麻酔と循環機能. 循環血液量及び循環時間について麻酔, **3**; 282, 1953. 128) Theis, F. V.: Ligation of the Artery and Concomitant Vein in Operations on the Large Blood Vessels, *Arch. Surg.*, **17**; 244, 1928. 129) Thomas, N. P. J., et al.: Experimental Myocardial Infarction *Ann. Surg.*, **140**; 675, 1954. 130) Uhlenbruck, P.: Stufenphotometrische Blut-Plasmamengenbestimmungen bei Herzkranken, Normalpersonen und nach sportlichen Anstrengungen, *Ztschr. f. Klin. Med.*, **118**; 164, 1931. 131) Victor, J.: Adrenal Hypertension, *Proc. Soc. Exp. Med.*, **60**; 332, 1945. 132) Vineberg, A. M.: Treatment of Coronary Artery Insufficiency by Implantation of the Internal Mammary Artery into the Left Ventricular Myocardium, *J. Thorac. Surg.*, **23**; 42, 1952. 133) Vineberg, A. M.: 4 Years' Clinical Experience with Internal Mammary Artery Implantation in the Treatment of Human Coronary Artery Insufficiency Including Additional Experimental Studies, *J. Thorac. Surg.*, **29**; 1, 1955. 134) Warren, J. V.: The Treatment of Shock with Concentrated Human Serum Albumin, *J. Clin. Invest.*, **23**; 506, 1944. 135) Wasserman, L. R., et al.: Blood Volume Determination; Comparison of T-1824 and  $P^{32}$  Labelled Red Cell Methods, *J. Lab. & Clin. Med.*, **37**; 342, 1951. 136) Webb, G., et al.: The Importance in Surgery of the Blood Circulation Time, *Ann. Surg.*, **104**; 460, 1936. 137) Wiggers, C. J.: Physiology of Shock; Ch-

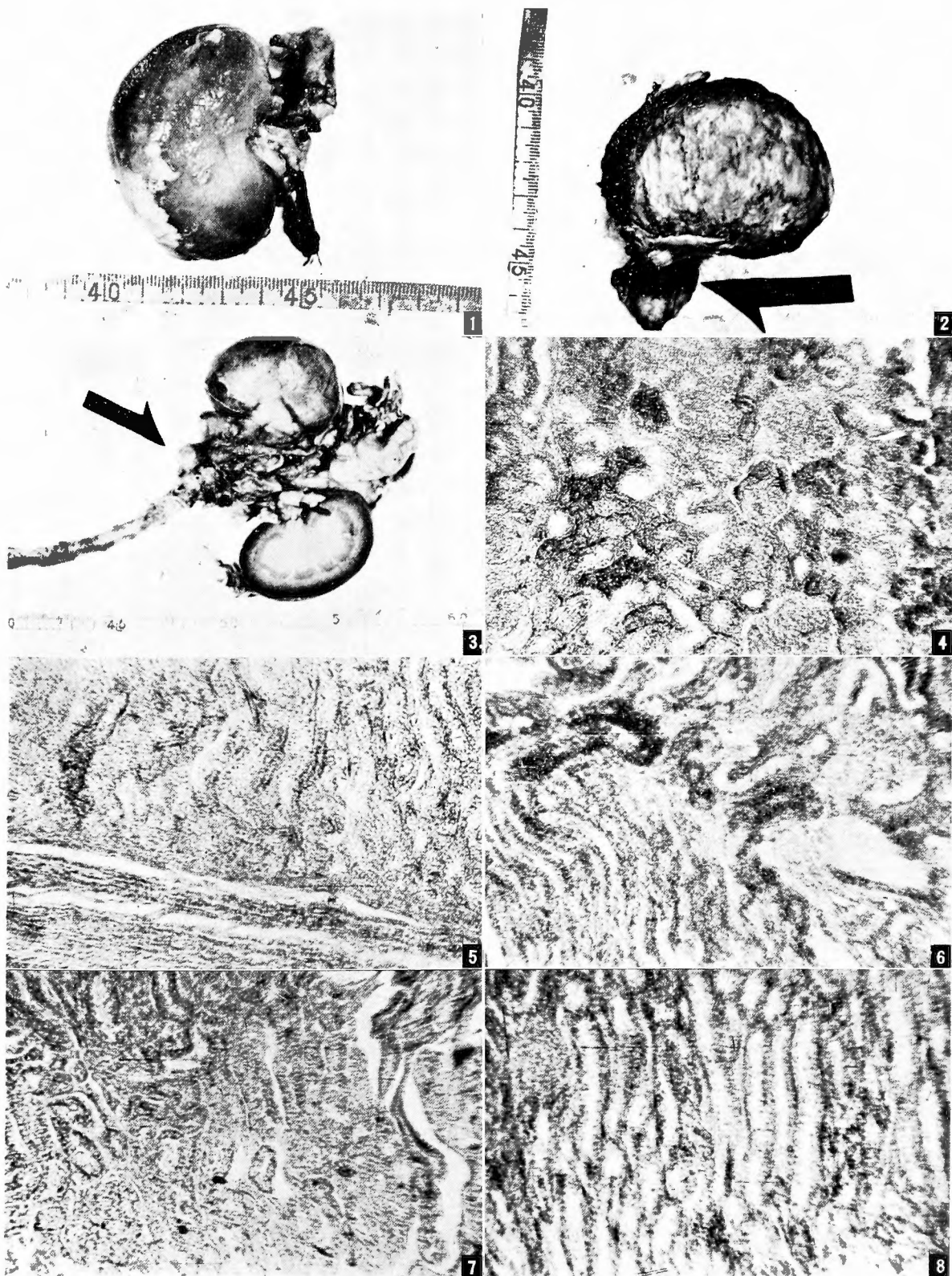


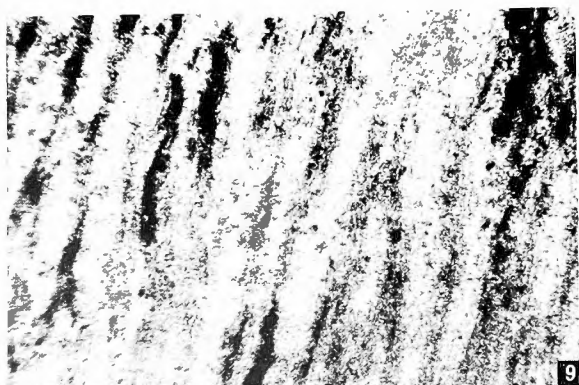
after V Experimental Hemorrhagic Shock, New York. The Commonwealth Fund. 137, 1950. 138) Winternitz, M., et al.: Eine klinisch besuchbare Bestimmungsmethode der Blutumlaufzeit mittels Decholinjektion, Med. Klin., **27**; 985, 1931. 139) Wohlheim, E., and K. Lange: Die Kreislaufzeit und ihre Beziehung zu anderen Kreislaufsgroessen, Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. inn. Med. **43**: 134, 1931. 140) Wright, H. P.: Study of Blood Circulation with Radioisotopes, British Med. Bull., **8**: 187, 1952. 141) Wiener, A. S.: Intra-arterial Transfusion, J. A. M. A., **146**: 57, 1951. 142) Wigger, C. J., and J. M. Werle: Explanation of a Method for Standardizing Hemorrhagic Shock, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **49**: 604, 1942. 143) Yater, W. M., et al.: Coronary Artery Disease in Men Eighteen to Thirtynine Years of Age. Report of Eight Hundred Sixty-six Cases, Four Hundred Fifty with Necropsy Examinations, Am. Heart J., **36**: 334, 1948. 144) Yodice, A.: Sympathectomy and Experimental Occlusion of a Coronary Artery, Am. Heart J., **22**: 545, 1941.

#### 写真説明

1. Goldblatt 犬の剔出腎 クレンメを附着す。
2. Page 犬の剔出腎 矢印は副腎を指す。

3. Victor 犬の剔出腎
4. Goldblatt 犬の腎, 糸球体の硝子様変性ならびに消失
5. Page 犬の腎, 腎周囲膜の肥厚癒痕化。ボーマン氏嚢内への硝子様物質の滲出, 尿細管の軽度変性。
6. Goldblatt 犬の腎, 瀰漫性の脂肪変性, 但し生理的範囲を超えない。糸球体の一部消失を認める
7. Page 犬の腎, 尿細管の一部に滴状の脂肪顆粒を認める。
8. Victor 犬の腎, 脂肪変性を認めない。
9. Page 犬の腎, 尿細管に瀰漫性の脂肪顆粒を認める。
10. Goldblatt 犬の腎, 主管部に粗大な脂肪変性出現。髓質近くの変化は少い。
11. Goldblatt 犬の副腎皮質, 球状層の巾が肥厚, 脂肪顆粒が非常に多い。
12. Goldblatt 犬の副腎皮質, 脂肪顆粒微細, 移行層明瞭。
13. Page 犬の副腎皮質, 球状層の肥厚著明, 脂肪顆粒増多。
14. Victor 犬の副腎皮質, 球状層の巾は狭い。移行層不分明, 脂肪顆粒微細。
15. 心筋梗塞犬の剔出心。前壁に拇指頭大の梗塞部を認める。
16. 上記の組織像。広範囲の粗鬆結合組織による横紋筋の置換。筋線維そのものは肥大し, 間質が広くなっている。

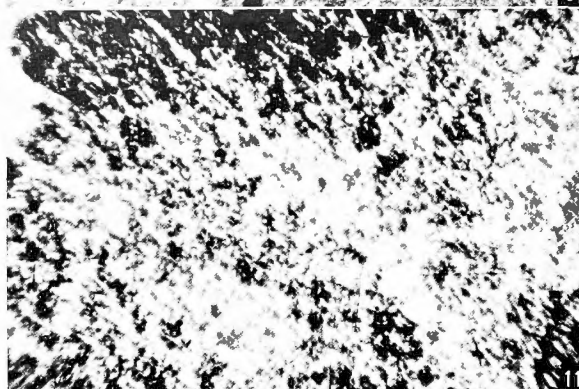




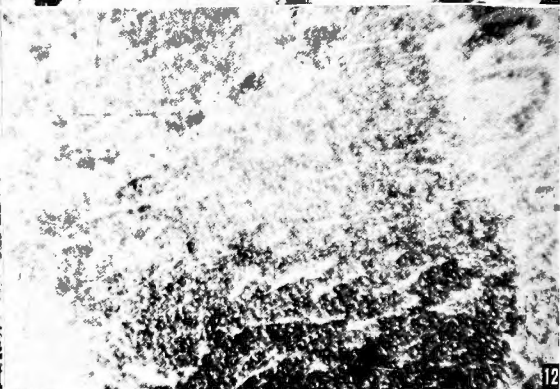
9



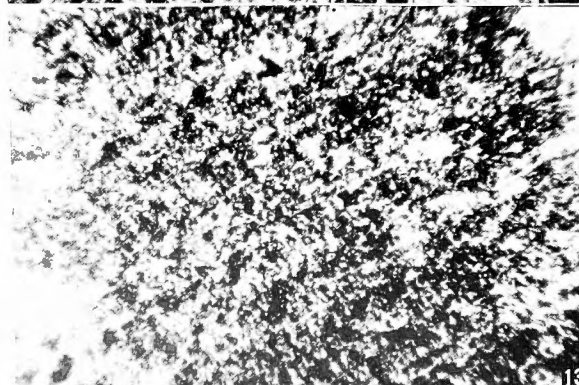
10



11



12



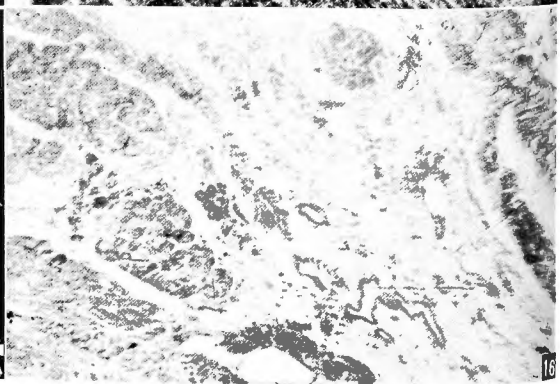
13



14



15



16